UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1951 - N° 39

LA TERRAMYCINE NOUVEL ANTIBIOTIQUE

Recherches Biologiques

Quelques Applications Cliniques

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 4 Juillet 1951

par

SICARD Yves Robert

Né le 25 Mars 1923

à MARSEILLE (Dép. des B.-du-Rhône)

MEMBRES DU JURY :

M. E. BENHAMOU, Professeur de clinique des Maladies Infectieuses.....	Président
MM. RAYNAUD, Professeur de Pathologie Générale et Médicale.....	Juges
GRANGAUD, Professeur de Chimie Générale, Pharmaceutique et Toxicologique.....	
SUTTER, Agrégé (Neuro-Psychiatrie).....	

1951

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1951 - N° 39

LA TERRAMYCINE NOUVEL ANTIBIOTIQUE

Recherches Biologiques

Quelques Applications Cliniques

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 4 Juillet 1951

par

SICARD Yves Robert

Né le 25 Mars 1923

à MARSEILLE (Dép. des B.-du-Rhône)

MEMBRES DU JURY :

M. E. BENHAMOU, Professeur de clinique des Maladies Infectieuses.....	Président
MM. RAYNAUD, Professeur de Pathologie Générale et Médicale.....	Juges
GRANGAUD, Professeur de Chimie Générale, Pharmaceutique et Toxicologique.....	
SUTTER, Agrégé (Neuro-Psychiatrie).....	

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. SARROUY (✻, ⛁, ⛹, ✪).
Doyens honoraires	LEBLANC (✻, ⛹, I. ✪).
	GILLOT (I. ✪).
	LAFFONT (O. ✻. ⛹, I. ✪,O.S)
	LEBON (C. ✻, ⛹, I. ✪).
Assesseur	GIBERTON (✻, I. ✪).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⛹, I. ✪).
Clinique des maladies infectieuses	BENHAMOU (C. ✻, ⛹, I. ✪).
Histologie et embryologie	KEHL (A. ✪).
Chimie biologique et médicale	GIBERTON (✻, I. ✪).
Matière médicale	FOURMENT (✻, I. ✪, M. A.).
Clinique obstétricale et gynécologique	LAFFONT (O. ✻, ⛹, I. ✪,O.S).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (C. ✻, ⛹, I. ✪).
Physiologie	MALMEJAC (✻, I. ✪).
Anatomie pathologique et oncologie humaine et comparée	MONTPELLIER (✻, I. ✪).
Physique médicale	PORTES (O. ✻, ⛹, I. ✪).
Clinique de dermato-syphiligraphie	HADIDA (⛹).
Anatomie	RIBET (de) (✻, ⛹, I. ✪).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (✻, ⛁, ⛹, ✪).
Clinique ophtalmologique et ophtalmologie intertropicale	TOULANT (O. ✻, ⛹, I. ✪).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	GRANGAUD (A. ✪).
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. ✻, ⛹, I. ✪).
Thérapeutique chirurgicale	DUBOUCHER (I. ✪).
Hygiène, hydrologie et climatologie	LACROIX (⛹, I. ✪).
Pathologie générale et médicale	RAYNAUD R. (⛹).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⛹, I, ✪).
Pharmacie	MONNET (A. ✪).
Clinique de neuro-psychiatrie	MANCEAUX (✻, ⛹).
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL
Médecine légale et médecine du travail	THIODET (✻, ⛹, A. ✪).
Bactériologie	FABIANI (A. ✪).
Clinique urologique	SABADINI (⛹, I. ✪).
Botanique	ROQUES (I. ✪).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N...
Clinique de phtisiologie	LEVI-VALENSI (✻, ⛹).
Pathologie chirurgicale	N...
Chaire théorique d'accouchement et d'obstétricie sociale	HOUEL (O. ✻, ⛹, I. ✪).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT (✻, ⚚, I. ✿).
CABANES. (✻, ⚚, I. ✿).
COURRIER (✻, ⚚, I. ✿).
GILLOT (I. ✿).
LEBLANC (✻, ⚚, I. ✿).
MM. ABOULKER (✻, ⚚, I. ✿).
POROT (I. ✿).
RAYNAUD M. (✻, ⚚, I. ✿).
WEBER (I. ✿).

MAITRES DES CONFERENCES AGREGES

Physiologie	MM. CHARDON.
Physique médicale	CHECHAN (I. ✿).
Pharmacie	COLLET.

AGREGES

Accouchement	MM. JAHIER (A. ✿).
Médecine	BOULARD.
	FABREGOULE.
Pédiatrie	COMBE.
Chirurgie	GOINARD (A. ✿).
	LIARAS.
	VERGOZ (⚚).
Anatomie	BOURGEON (⚚).
Histologie et embryologie	N...
Chimie médicale	N...
Anatomie pathologique	LAFFARGUE.
Médecine légale	MICHAUX.
Histoire naturelle pharmaceutique	N...
Oto-rhino-laryngologie	GIRAUD.
Dermato-syphiligraphie	N...
Bactériologie	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N...
Neuro-psychiatrie	SUTTER (✻, ⚚).
Ophtalmologie	LARMANDE.
Odonto-stomatologie	PERI.

AGREGE LIBRE

Physiologie	M. BATTEZ.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A TOUS LES MIENS

A Monsieur le Professeur E. CURTILLET

in memoriam

À Monsieur E. BENHAMOU

Professeur de Clinique des maladies Infectieuses

Membre de l'Académie de Médecine

« A qui nous demandons d'accepter l'hommage de notre profonde admiration pour son enseignement. Il nous a inculqué le goût de la recherche scientifique, nous stimulant d'un enthousiasme toujours renouvelé et bienfaisant. Nous le remercions pour le grand honneur qu'il nous a fait en nous confiant le sujet de cette thèse, et lui exprimons nos sentiments de profonde gratitude, de reconnaissance et de respectueux attachement. »

A NOS JUGES

Monsieur R. RAYNAUD

Professeur de Pathologie Générale et Médicale

« Il a guidé nos premiers pas en nous accueillant avec bienveillance dans son service. Nous n'oublierons jamais la sollicitude qu'il nous a témoignée, ainsi que ses conseils qui ont servi de base à notre éducation médicale.

« En témoignage de respect et de gratitude. »

Monsieur GRANGAUD

Pofesseur de Chimie Générale,
Pharmaceutique et Toxicologique

« Il a accordé une bienveillante attention à tous nos travaux, et nous a aidé de ses conseils à l'élaboration de cette thèse. Nous lui exprimons nos sentiments reconnaissants. »

Monsieur J. SUTTER

Agrégé de Neuro-Psychiatrie

« Il a été, pour nous, aussi loin que se portent nos souvenirs, un exemple d'admiration. Nous le remercions d'accepter de siéger aujourd'hui, dans notre jury de thèse. »

A MES MAITRES

de stages et d'externat à l'hôpital

A MES MAITRES

de la Faculté

Au seuil de ce travail, nous tenons à exprimer plus particulièrement notre reconnaissance à nos Maîtres :

Les Professeurs PORTES, LEBON, AUBRY, JAHIER, MANCEAUX ;
Les Docteurs JACQUEMIN, MARGAILLAN, LANFRANCHI ;
Le Professeur PERI,
Le Professeur SABADINI,
Le Docteur E. ALBOU.
Le Docteur A. ALBOU.

Nous remercions, pour l'aide qu'ils ont apportée à l'élaboration de notre travail :

Le Médecin-Colonel FRIESS,
Le Médecin-Colonel COLLIN,
Le Médecin-Capitaine FERRAND,
Le Médecin-Capitaine ARMAND.

Au Docteur M. BURE

« En témoignage de reconnaissance et d'attachement. »

Au Docteur R. MAIRE

« Qui nous a toujours accueilli avec bienveillance dans son service. En hommage de profonde gratitude. »

Au Docteur F. DESTAING

Chef de Clinique des Maladies Infectieuses

« En témoignage de très grande amitié et de profonde reconnaissance pour les conseils qu'il nous a toujours prodigués depuis le début de notre formation médicale, et pour l'aide efficace qu'il a apportée à l'élaboration de cet ouvrage. »

A notre camarade, le Docteur SORREL

« Qui nous a initié avec autant d'amitié que de compétence à ses recherches de laboratoire ; nous lui devons avec reconnaissance toute la partie expérimentale de nos travaux. »

A tous ceux qui se sont dévoués et nous ont particulièrement aidé au cours de notre travail.

A nos camarades de l'hôpital.

A tous nos Amis.

La Terramycine Nouvel Antibiotique

Recherches Biologiques

Quelques Applications Cliniques

Première Partie

Généralités

I. — INTRODUCTION

De toute l'histoire des Sciences Biologiques et Thérapeutiques, un des épisodes les plus révolutionnaires a certainement été la découverte de la Pénicilline par FLEMING.

Déjà PASTEUR avait entrevu l'intérêt thérapeutique considérable que pouvait engendrer le phénomène de *l'Antibiose,* à l'époque seule curiosité de laboratoire.

L'application de cette loi biologique à la pratique courante a profondément bouleversé toutes les données thérapeutiques classiques.

Si bien que l'Antibiothérapie, vient prendre place aujourd'hui au tout premier rang des thérapeutiques modernes.

A la longue période de l' « observation accidentelle », vient se substituer maintenant celle de la « recherche systématique ».

Après la Pénicilline, la Streptomycine, la

Chloromycétine, l'Auréomycine, le thérapeuthe a aujourd'hui à sa disposition un nouvel antibiotique : la Terramycine.

II. — LA DECOUVERTE DU PRODUIT

La Terramycine a été découverte puis isolée par FINLAY et ses collaborateurs (1) en Janvier 1950 dans les laboratoires de Recherches Biochimiques de Chas. Pfizer, à partir d'un actinomycète : le *Streptomyces Rimosus.*

Cette découverte est le résultat définitif d'un vaste programme de recherches systématiques concernant l'étude de plusieurs milliers de souches de ce champignon réparties sur différents points du globe : Alaska, Australie, Inde, Suisse, etc.....

La technique générale consiste à grouper et à cataloguer avec soin ces différentes souches ; chacune d'elles est ensuite ensemencée en surface d'un milieu de culture liquide approprié ; au bout d'un temps plus ou moins long, on prélève un échantillon de chacune de ces cultures que l'on ensemence ensuite sur de la gelose dans une série de tubes à essais .

---

(1) Hobby G.L.
P'An S.Y.
Regna P.P.
Routien J.B.
Seelley D.B.
Shull C.M.
Sobin B.A.
Solomons J.A.
Vinson J.W.
Kane J.H.

Après une période d'incubation d'une semaine environ, le développement est suffisant pour obtenir un inoculum capable de servir pour un *test Biologique*.

De petites quantités sont prélevées et mises en culture dans des flacons d'Erlenmeyer. Au bout d'une période de une à deux semaines, on mesure la « valeur antibiotique » de cet échantillon par la méthode des disques de papier sur boîte de PETRI contenant des organismes pathogènes soigneusement choisis et étiquetés.

C'est par cette méthode générale, ainsi rappelée brièvement, que la Terramycine, *produit de métabolisme du streptomyces Rimosus*, a pu être isolée puis testée dans ses grandes lignes.

III. — L'ISOLEMENT DU PRODUIT

P. REGNA a fait une mise au point concernant la technique de l'isolement de la Terramycine à partir de la solution mère sur laquelle a été ensemencé le streptomyces Rimosus, et qui contient le produit du métabolisme de ce champignon.

On extrait la culture filtrée avec du N. Butanol, et on concentre en présence d'acide dilué. On obtient une préparation contenant la Terramycine à l'état brut.

L'analyse Chromatographique sur Florisil permet de déceler dans cette préparation imparfaite de Terramycine un grand nombre de constituants d'activité peu élevée ou nulle.

La colonne de Florisil a d'abord été développée avec 4.700 cc. d'eau ; on obtient 4 fractionne-

ments étalés en 3 bandes jaunes et 1 bande rouge ; les éléments du produit correspondant à ces bandes colorées n'ont que peu ou pas d'action antibactérienne intéressante.

On continue le fractionnement avec 2000 cc. d'acétone qui révèle alors une bande d'un jaune pur et qui correspond à l'élément possédant la plus grande activité antibiotique.

On a terminé l'opération avec du méthanol puis du méthanol en présence d'acide chlorhydrique ; les bandes obtenues, variant du jaune sale au brun foncé répondent à des constituants du produit possédant un pouvoir antibiotique pratiquement nul.

La partie de fractionnement la plus active, celle développée avec 200 cc. d'acétone est redissoute dans l'eau, rajustée à un pH. 7,5, puis traitée avec le N-Butanol et l'acide chlorhydrique.

La solution acide ainsi obtenue est par la suite concentrée par le vide. Le précipité cristallin obtenu, dissous dans de l'acide chlorhydrique dilué est neutralisé par la soude.

On obtient ainsi la cristallisation du dihydrate de Terramycine.

IV. — LE TEST D'HOMOGENEITE

La méthode employée est celle de la séparation chromatographique sur papier. On compare les chromatogrammes obtenus, d'une part avec la préparation initiale impure, d'autre part avec la Terramycine cristallisée dont on veut tester la pureté.

Un produit impur donne des images complexes faites de taches de différentes couleurs entremêlées les unes dans les autres. Le produit pur au contraire révèle la présence d'une seule tache allongée d'un jaune très clair.

Cette épreuve une fois réalisée, on peut alors conclure que le dihydrate cristallin obtenu est un produit parfaitement purifié, dans la constitution duquel n'entre aucun autre composant susceptible de diminuer son activité antibiotique qui sera plus tard minutieusement contrôlée.

LES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

A. — *Formules et composition moléculaire*

— *Pour l'Hydrate de Terramycine*, l'analyse a donné les résultats suivants :

— Pour une formule C22 H24 N2 O9 2H20, on obtiendrait les pourcentages de chaque constituant suivants :

C : 53,22
H : 5,68
N : 5,64
H20 : 7,26

— Pour une formule C22 H26 N2 O9 2H20, on aurait :

C : 53,00
H : 6,07
N : 5,62
H20 : 7,23

Or les résultats de l'analyse élémentaire donnent exactement :

C : 53,05
H : 5,91
N : 5,64
H20 : 7,40

Il semblerait donc que l'on se rapproche davantage avec ces chiffres de la deuxième formule proposée. Encore que l'écart des pourcentages entre ces deux formules soit trop faible (de l'ordre des erreurs expérimentales) pour que les résultats de l'Analyse Elémentaire permettent de conclure d'une manière définitive.

— *Pour le Chlorhydrate,* les méthodes d'investigation sont les mêmes. Les résultats de l'analyse donnent :

C : 52,80
H : 5,14
N : 5,80
CL : 7,16

— *La Terramycine Sodique,* enfin, donne à l'analyse les résultats suivants :

C : 47,96
H : 5,15
N : 5,26
NA : 8,82

B. — *La Terramycine est une substance Amphotère, comme* le démontre la préparation de ses deux dérivés : le chlorhydrate de Terramycine, et la Terramycine sodique.

Le chlorhydrate est préparé de la façon suivante : on mélange une proportion de 2 gr. d'hydrate de Terramycine avec 10cc. d'acide chlorhydrique en présence d'alcool méthylique. Après

avoir mélangé cette préparation par agitation pendant environ une heure, le chlorhydrate cristallin jaune obtenu est filtré, puis lavé avec de l'alcool méthylique anhydre et enfin séché dans le vide à 56° C.

Le sel de Sodium est préparé aussi à partir du dihydrate. Une solution, dans la proportion de 2 gr. d'hydrate de Terramycine et de 75 cc. d'alcool méthylique à chaud, est soigneusement filtrée. Au filtrat ainsi obtenu, on ajoute très lentement une solution d'alcool méthylique contenant 0,50 gr. d'hydroxyde de sodium, on obtient alors un précipité jaune amorphe, que l'on redissout avec une solution alcaline contenant de l'alcool méthylique. La solution obtenue est cristallisée à la température de 5° C. pendant 4 heures. Les cristaux obtenus sont ensuite filtrés, lavés avec de l'alcool méthylique puis séchés dans le vide en présence de chlorure de Calcium.

C. — *Solubilité de la Terramycine et de ses sels.*

La Terramycine et ses sels sont solubles dans plusieurs solvants organiques, et en particulier dans l'alcool Méthylique, l'alcool Ethylique et l'Acétone.

L'addition d'eau diminue la solubilité dans ces solvants ; la température l'élève légèrement.

D. — *Stabilité de la Terramycine*

Différent en cela de l'Auréomycine, la Terramycine est un antibiotique relativement stable en solution.

Une solution acide de pH 2 garde son pouvoir antibiotique pendant 30 jours quand on la con-

serve à la température de O°C. Au bout de ce laps de temps, cette solution se décompose, prenant alors une couleur brun foncé, et forme un précipité devenu inactif. Mais, redissous, ce précipité possède encore une activité antibiotique considérable.

La stabilité du chlorhydrate de Terramycine dans le sérum humain est étroitement parallèle à celle d'une solution aqueuse. Et de fait, la concentration de Terramycine dans les sérums conservés à O°C. ne révèle pas de baisse appréciable jusqu'au septième jour.

L'action de la chaleur donne des résultats un peu différents en ce qui concerne les trois formes de Terramycine. D'une façon générale, il faut une température de 100°C. pendant 1 heure pour inactiver complètement une solution de Terramycine d'un pouvoir antibiotique de 160 gammas/cc., à un pH 7.

Tous ces résultats démontrent la stabilité importante de la Terramycine. Cette propriété fait que ce produit est à priori un antibiotique beaucoup plus intéressant que l'Auréomycine en ce qui concerne l'expérimentation de laboratoire.

E. — *Mécanisme d'Action de la Terramycine*

L'action biochimique intime de l'Antibiotique (1) sur la cellule microbienne est l'objet de recherches importantes et nombreuses, et qui datent de

(1) GALE, Bull. of J. Hpkins Hospital. 1948.
GROS, Ann. Inst. Pasteur. 1949.
GROS et COLL, C.R. Acad. Sci. 1950.
MACHEBOEUF, Exposés de Biochimie Médicale, 1951.
OLANJSKY et COLL. J. Bact. 1949.

la découverte des premières sulfamides. Le mécanisme par lequel l'Antibiotique agit directement sur l'équipement enzymatique de la cellule, ou par laquel il détruit le corps microbien est encore un peu obscur. Si des résultats ont été obtenus avec la Pénicilline, la Streptomycine et la Chloromycétine, aucun travail n'a été réalisé jusqu'à ce jour en ce qui concerne la Terramycine.

On ne peut que soulever l'hypothèse d'une action extrêmement voisine de celle de l'Auréomycine à laquelle la Terramycine s'apparente sur de nombreux points.

Et la question est encore loin d'être résolue de façon définitive si l'on songe que la formule chimique même de la Terramycine est encore sujet à de nombreuses controverses.

Deuxième Partie

L'Expérimentation

CHAPITRE I

PROPRIETES BIOLOGIQUES

A. — *Toxicité Expérimentale de la Terramycine*

Les auteurs américains et en particulier P'AN et ses collaborateurs ont les premiers établi les effets toxiques de la Terramycine et de ses différents sels sur l'animal.

La gravité de ces accidents variera suivant la voie d'administration et suivant le sel employé.

a. — *Les doses Mortelles.*

Ce qui compte essentiellement, c'est de délimiter les différentes doses mortelles de façon à établir secondairement les limites de sécurité à l'intérieur desquelles les essais thérapeutiques chez l'homme s'avèreront sans danger.

La dose mortelle (D.M.) est la quantité minimum de produit pur qui engendre des accidents suraigus aboutissant à la mort de l'animal. Quelle que soit la forme de Terramycine employée, l'animal, après injection d'une dose mortelle, meurt en général de 5 à 30 minutes ; les symptômes observés sont toujours les mêmes qu'il s'agisse du chien, de la souris, du rat ou du lapin ; très courte période d'excitation musculaire aboutissant à une rigidité complète des extrémités, crise convulsive violente, paralysie flasque. Telles sont les différentes étapes qui vont conduire l'animal à la mort par asphyxie.

La dose Mortelle 50 % (D.M.), L.D. 50 des auteurs américains est la dose de Terramycine pure qui, injectée à un lot de cent souris, provoque la mort de cinquante de ces animaux.

L'établissement de cette D.M. 50 représente une excellente base d'étude de la toxicité du produit, beaucoup plus que la Dose Mortelle 100 %, qui, trop absolue et aveugle, ne situe pas exactement le seuil minima de la toxicité.

Voici d'après P'AN, établie sous forme de tableaux, la toxicité des différents sels de la Terramycine, avec en correspondance la D.M. 50 relative aux différentes voies d'introduction. L'expérience a porté sur la souris et sur le chien.

Animal expérimenté	Forme de Terramycine	Voie d'administration	D.M. 50 % en mmg de T. /Kg de poids
souris	Hcl (pH 2,5)	I.V.	178
souris	Hcl (pH 2,5)	S.C.	830
souris	Hcl (pH 2,5)	P.O.	6.696
souris	Sel de Na (pH 8,5)	I.V.	163
souris	(pH 8,5)	S.C.	251
souris	(pH 8,5)	P.O.	4.101

Tableau I

Animal expérimenté	Forme de Terramycine	Voie d'administration	Dose donnée en mmg/Kg.	Nombre de cas mortels Nombre de cas expérimentés
chien	Hcl (Ph 2,5)	I.V.	75	0/4
chien	Hcl (Ph 2,5)	I.V.	100	2/5
chien	Hcl (Ph 2,5)	I.V.	150	1/2
chien	Sel de Na (pH 8,5)	I.V.	46	0/2
chien	(pH 8,5)	I.V.	75	0/2
chien	(pH 8,5)	I.V.	150	1/1

Tableau II

Deux faits importants se dégagent de ces deux tableaux.

Que ce soit par voie intra-veineuse, sous-cutanée, intra-musculaire ou buccale, la Terramycine est toujours mieux supportée sous la forme chlorhydrate que sous la forme sodique.

Quant à la voie d'introduction, quelle que soit la forme de Terramycine employée, c'est toujours *la voie buccale qui apparaît comme la moins dangereuse.*

b. — *Les doses Infra-mortelles.*

P'AN et ses collaborateurs ont réalisé une série d'expériences portant sur plusieurs lots de chiens qui reçurent, par les différentes voies, de la Terramycine sous la forme sodique et chlorhydrate.

La preuve de non-toxicité a été établie chez ces animaux à la suite des explorations systématiques du foie, du rein, de la formule sanguine, du taux d'hémoglobine et des modifications biochimiques des urines.

Le tableau 3 résume ainsi la série de ces expériences.

	Forme de Terramycine	Doses	Nombre de chiens expérimentés	Cas mortels
Voie Buccale	T. Hcl	de 75 à 465 mmg	5	0
	T. Na		5	0
Voie I.M.	T. Hcl	50 à 100 mmg	5	0
	T. Na	38 à 75 mmg	6	0
Voie I.V.	T. Hcl	50 mmg	2	0
	T. Na	50 mmg	3	0

Tableau III

Dans tous les cas *les explorations fonctionnelles du rein et du foie, ne montrent aucune altération.* La formule sanguine n'est pas modifiée. Les urines sont normales, ne révélant que la présence d'une très haute concentration du produit. Enfin l'étude histopathologique des différents tissus de ces animaux ne révèle rien d'anormal.

Il faut signaler pourtant dans quelques cas d'injection du produit par voie I.M. la formation d'une ulcération au point d'injection, et dans un seul cas la *présence d'une légère anémie sanguine.* Mais il est fort probable que cette dernière soit le fait de l'ulcération nécrotique causée par l'injection beaucoup plus que celui d'un effet toxique propre à la Terramycine.

B. — *Déductions Thérapeutiques.*
Voies d'Administration

Cette expérimentation a le gros mérite d'avoir dégagé la valeur respective des produits et des voies.

1°. — Des différentes formes de Terramycine, c'est la forme chlorhydrate qui semble la moins toxique. La Terramycine sodique peut être employée sans danger, mais à des doses bien moins élevées.

2°. — A la suite des expériences de P'AN on peut résumer ainsi le problème des voies d'administration.

La voie I.V. est dangereuse. Les laboratoires Pfizer fabriquent malgré tout des ampoules pour injections I.V. à employer avec précaution et dans les seuls cas où l'on veut obtenir une concentration sérique très rapide.

Les voies I.M. ou S.C. ne présentent que peu d'intérêt parce que *les doses thérapeutiques sont très voisines des doses toxiques.* Cette raison ne serait pas suffisante à priori pour faire rejeter la technique de l'injection I.M., puisque chez *un homme de 70 kg. la dose toxique est de 7 gr. par jour I.M.*, et qu'une dose journalière de 4 grs. I.M. serait largement suffisante pour obtenir un résultat thérapeutique. Mais même à cette dose thérapeutique, la fréquence *des ulcérations au point d'injection,* doit faire systématiquement rejeter cette technique, d'autant plus que les voies buccales offrent un mode bien plus pratique, plus efficace et moins dangereux.

La voie buccale est la voie de choix. Outre sa commodité, elle est pratiquement sans aucun dan-

ger. Elle permet l'absorption de quantités énormes de Terramycine sous forme de chlorhydrate. L'expérience a prouvé *qu'une dose de* 120 *grs. pour un animal de* 20 *kgs. n'entraînerait aucun accident grave* sinon des vomissements et une diarrhée passagère.

Ainsi la Terramycine chlorhydrate se présente comme un antibiotique parfait en ce qui concerne le mode d'administration. A sa commodité d'emploi s'ajoute son maniement facile, aucun accident n'étant à craindre même si une erreur entraîne une prise considérable de médicament.

C. — *Absorption et sécrétion*

Des premiers travaux américains réalisés avec la Terramycine, il ressortait que ce produit ressemblait étroitement à l'Auréomycine en ce qui concernait son absorption et sa sécrétion dans l'organisme.

En effet, la Terramycine, comme l'Auréomycine, est très rapidement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal, et se retrouve assez rapidement dans le sang, dans les urines et dans les fèces.

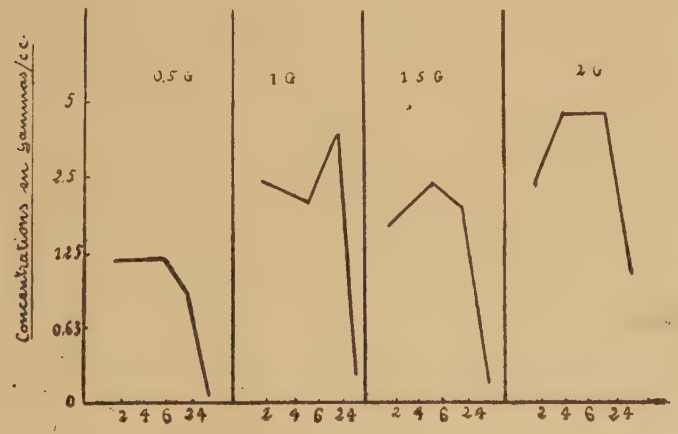
Cependant une différence oppose ces deux antibiotiques si souvent comparables : le taux de concentration par lequel ils sont l'un et l'autre éliminés.

Nous envisagerons donc successivement les concentrations sanguines, urinaires et fécales de la Terramycine par rapport à des doses différentes, et nous comparerons ces résultats à ceux obtenus avec l'Auréomycine.

1°. — *Les Concentrations établies avec des doses uniques.*

Ce travail fut réalisé par H. WELCH et ses collaborateurs sur plusieurs volontaires qui fufurent divisés en *quatre groupes de cinq hommes bien portants.* Chaque groupe absorba une dose de Terramycine différente : le premier groupe 0,50 gr, le second 1 gr., le troisième 1.50 gr. et le quatrième 2 gr.

a. — *Les concentrations sanguines.* — Des échantillons de sang furent alors prélevés à tous ces volontaires 2 heures, 4 heures, 6 heures et 24 heures après la prise de Terramycine. Le Tableau 1 représente les courbes des moyennes de concentration sérique obtenues dans les quatre cas.

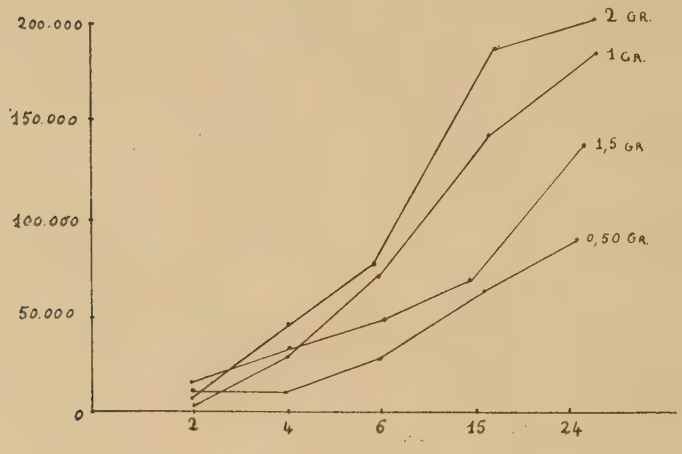


On constate que, si la différence est grande entre la première courbe et la seconde, les trois dernières sont à peu près semblables. Autrement dit, il n'y a que *peu de différence entre les chif-*

fres de concentrations sanguines qui répondent à des doses variant de 1 *gr. à* 2 *gr.*

Il apparaît très nettement sur ces rois dernières courbes que la *concentration sanguine chute brusquement au bout de la* 24*ème heure.*

b. — *Les concentrations urinaires.* — Pour chaque cas on a prélevé des échantillons d'urines, 2 heures, 4 heures, 6 heures, 15 heures et 25 heures après la prise de Terramycine. Le tableau II donne les résultats des différentes concentrations obtenues dans les quatre cas.



Il apparaît dans ce tableau que la *concentration urinaire monte progressivement pour atteindre son maximum à la* 24*ème heure.*

Il est intéressant de constater déjà que la dose de 1 gr. aboutit à des concentrations sensiblement égales à celles obtenues avec une dose de 2 gr.

Nous y reviendrons plus loin.

2°. — *Les Concentrations établies avec des doses divisées.*

Au Laboratoire de recherches Epidémiologiques d'El-Kettar, nous avons établi les concentrations sanguines, urinaires et fécales chez des malades traités à la Terramycine pour des affections diverses. Nous avons groupé nos résultats de la façon suivante :

a. — *Les concentrations sanguines* ont été recherchées sur quatre groupes de malades différents :

— le premier comprenant des malades traités à 1 gr. toutes les six heures (4 grs. pour jour) avec une dose de charges de quatre grammes.

— le second comprenant des malades traités à 0,75 grs. toutes les six heures (3 grs. par jour) avec une dose de charge de quatre grammes.

— le troisième comprenant des malades ayant reçu 1 gr. du produit toutes les 12 heures sans dose de charge.

— le quatrième, enfin représentant la moyenne des concentrations sanguines de deux malades qui après une dose de charge de 4 grs. reçurent 0,50 gr. de Terramycine toutes les trois heures (4 grs. par jour).

Les tableaux III, IV, V et VI, condensent ces résultats sous forme de moyennes des différentes concentrations sanguines obtenues pour chaque cas.

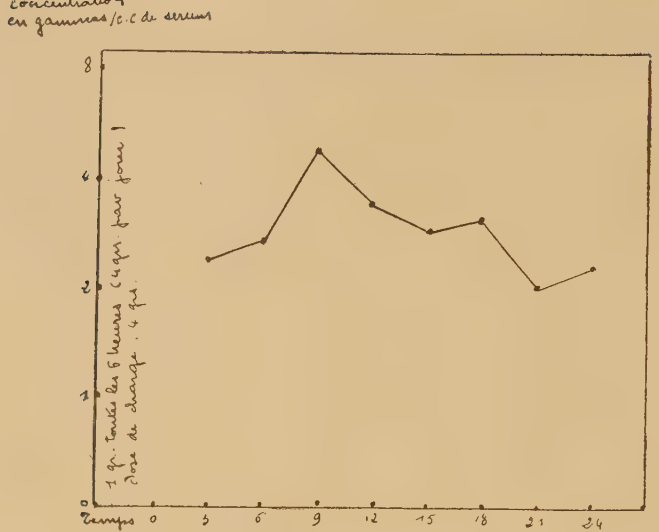


Tableau III

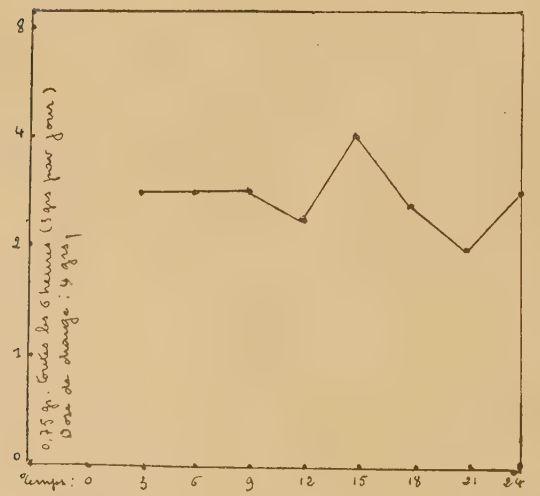
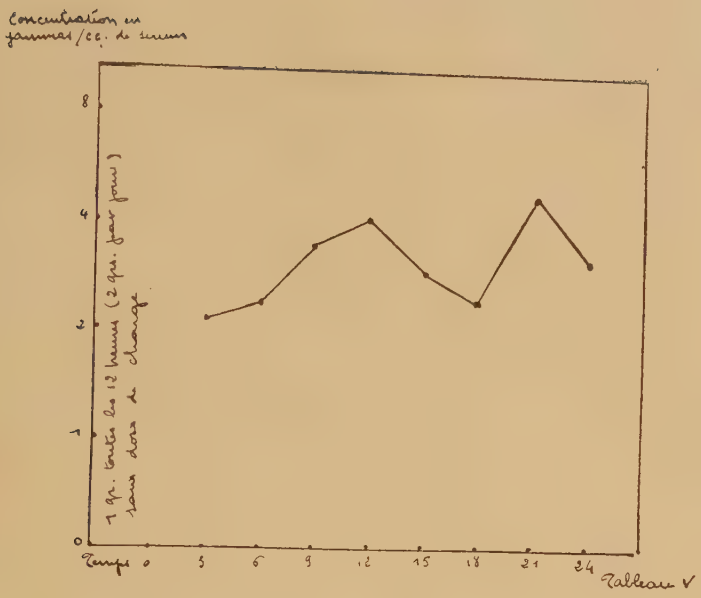
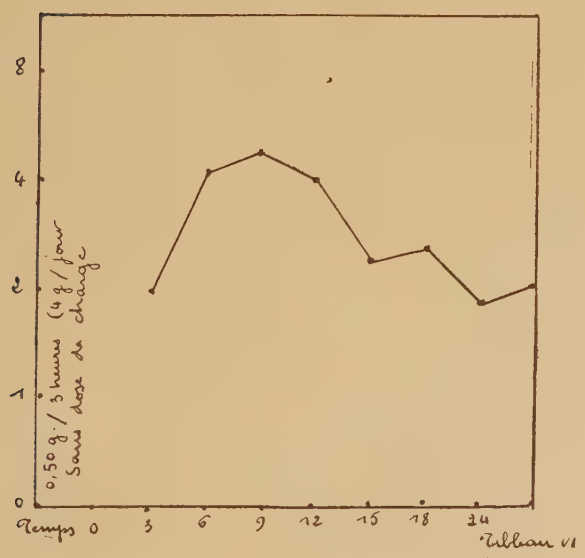


Tableau IV


Concentration en grammes / cc. de sucre
8
4
2
1
0
1 gr. toutes les 12 heures (2 grs. par jour)
sans régime de change
Temps 0 3 6 9 12 15 18 21 24
Tableau V


8
4
2
1
0
0,50 g. / 3 heures (4 g. / jour
Sans régime de change
Temps 0 3 6 9 12 15 18 24
Tableau VI

b. — *Les concentrations Urinaires* ont été établies de la même façon sur quatre groupes de malades :

— les uns traités avec 1 gr. toutes les 6 heures (4 grs. par jour) et une dose de charge de 4 grs.

— d'autres avec 0,50 gr, toutes les 6 heures (2 grs. par jour) et une dose de charge de 3 grs.

— une autre série avec 0,75 gr, toutes les 6 heures (3 grs. par jour) sans dose de charge.

— et deux malades enfin traités avec 1 gr. toutes les 12 heures sans dose de charge.

Nos résultats sont groupés sous forme de moyennes dans les tableaux VII. VIII, IX et X.

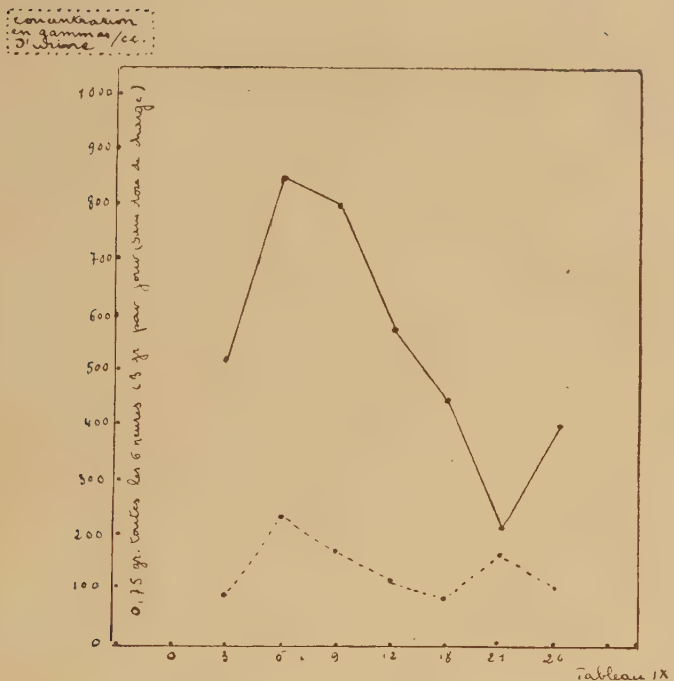


Tableau IX

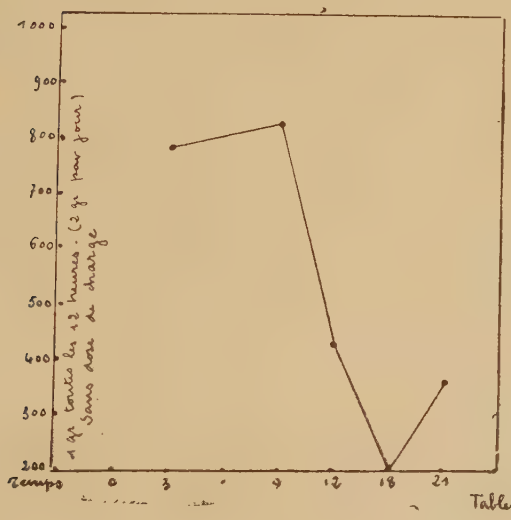


Tableau X

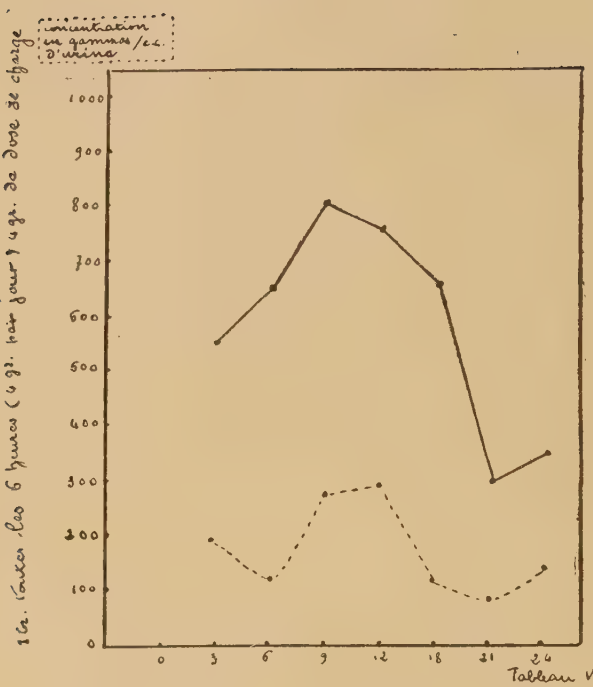


Tableau VII

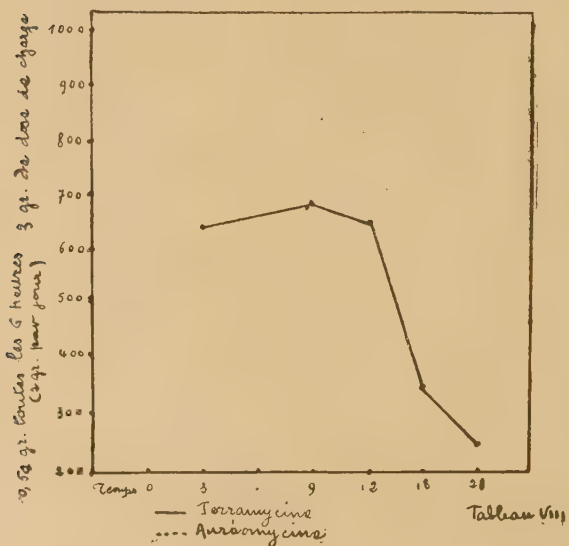


Tableau VIII

3. — *L'interprétation de ces résultats*

De cette série de concentrations sanguines et urinaires nous allons tirer des conclusions qui nous serviront plus tard à codifier la conduite de notre traitement.

a) il existe un *rapport indéniable entre le taux des concentrations et la dose de Terramycine absorbée.*

Mais deux restrictions sont à faire :

Il existe un seuil qui, malgré de fortes doses, ne sera jamais dépassé. Nous n'avons jamais obtenu de concentrations sanguines *supérieures à* 12,5 *gammas* par cc. Et il semble bien, malgré les chiffres énormes de 200.000 et 225.000 gammas par cc. fournis par les Américains, que de pareils taux de concentrations urinaires soient une rareté.

D'autre part, il n'y a pas de grosse différence en ce qui concerne les concentrations sanguines obtenues avec des doses variant de 3 gr. à 5 gr. par jour, et les concentrations urinaires pour des doses variant de 2 gr. à 4 gr. par jour. C'est pour cette raison que nous avons souvent constaté que *certains malades qui vomissaient leur dose de Terramycine une demi-heure après présentaient la même concentration sanguine que d'autres qui ne vomissaient pas.*

b) Les concentrations urinaires et sanguines augmentent progressivement durant les premières 24 heures. *A partir de ce moment, elles ne s'élèvent plus quelle que soit la dose que l'on puisse donner.*

c) Mais des concentrations faites au 2ème ou 3ème jour montrent que malgré quelques varia-

tions légères, *ces concentrations sanguines et urinaires maintiennent une concentration à peu près stable* si le produit continue à être absorbé à *intervalles réguliers*.

d) Il existe un parallélisme étroit entre les variations de la concentration sanguine et celles de la concentration urinaire. *Une haute concentration sanguine va toujours de pair avec une concentration urinaire élevée.*

e) Quelle que soit la dose de charge, massive ou inexistante, il n'y a pas de concentration d'emblée très élevée ni dans le sang ni dans les urines. Dans tous les cas *ces concentrations s'élèvent lentement pour atteindre un maximum* 5 *à* 6 *heures après la première dose pour le sang et* 6 *à* 8 *heures pour les urines.*

f) *Quel que soit le fractionnement de la dose journalière, les concentrations ne varient pas.* Des prises de 0gr.50 *toutes les* 3 *heures* ne donnent pas de meilleurs résultats que des prises de 1 *gr. toutes les* 6 *heures,* et même dans deux cas (Tableau X) que des prises de 1 *gr.* t*outes les* 12 *heures.*

Nous reviendrons sur toutes ces conclusions ; nous en saisissons déjà toute la valeur pratique, puisque l'antibiothérapie moderne demande à être conduite par le laboratoire et que le thérapeute de son côté ne peut plus se conformer à cette règle trop rigide et trop aveugle « Frapper vite et fort »....

4°. — *Les concentrations fécales*.

Nous ne les avons pas recherchées systématiquement. Mais le chiffre que nous apportons dans

nos statistiques : 800 *gammas par cc.* avec une dose de trois grammes par jour réalise la moyenne des chiffres obtenus par les auteurs américains. C'est cette haute concentration de Terramycine éliminée à l'état actif dans les fèces qui nous aura conduits à placer la Terramycine au premier rang des antibiotiques intestinaux.

5°. — *La comparaison de ces résultats avec ceux d'autres antibiotiques.*

Les tableaux XI, XII et XIII sont tirés des travaux de WELCH. Les deux derniers résument nos résultats en ce qui concerne les concentrations sanguines et urinaires.

Moyenne des concentrations urinaires de 3 antibiotiques en gamma/cc.

dose : 1 g/6 heures

Temps après la 1° dose	6	12	18	24	32	48
Terramycine	676	741	400	284	617	480
Auréomycine	250	116	97	156	165	55
Chloromycétine	75	125	75	150	50	0

Tableau XI

Moyenne de concentrations sériques de 3 antibiotiques en gamma/cc. dose : 1 g/6 heures

Temps après la 1° dose	9	8	12	14	16	18	20
Terramycine	6	5	4,5	6,5	5	5	4,5
Auréomycine	4	4,5	3	5,5	3	3	5
Chloromycétine	11	14	9	18		8	

Tableau XII

Moyenne des concentrations fécales de 3 antibiotiques en gamma/cc. dose : 1 g/6 heures

Terramycine	300
Auréomycine	400
Chloromycétine	1000

Tableau XIII

Moyenne de concentrations urinaires
de 2 antibiotiques en gamma/cc.

dose : 1g/jour

Temps après la 1° dose	3	6	9	12	15	18	21	24	28	32
Terramycine	180	663	800	650	448	425	240	200	450	700
Chloromycétine	368	120	230	280	100	120	80	140	90	120

Tableau XIV

Moyenne de concentrations sériques
de 2 antibiotiques en gamma/cc.

dose : 1 g/jour

Temps après la 1° dose	3	9	12	14	17	20	24	28	32	36
Terramycine	2,6	5,6	3,2	2,8	5,2	4	3,2	5,6	3,2	4,5
Chloromycétine	20		25		10		20	10		

Tableau XV

Trois conclusions essentielles sont à tirer de ces tableaux comparatifs entre les trois antibiotiques Terramycine, Chloromycétine et Auréomycine.

En ce qui concerne les *concentrations sanguines, la chloromycétine est de loin l'antibiotique le plus actif ;* la Terramycine passe au second plan devant l'Auréomycine.

— En ce qui concerne les *concentrations urinaires, la Terramycine paraît être le meilleur antibiotique actif.* C'est, d'après ces statistiques, le médicament urinaire typique, laissant loin derrière lui l'Auréomycine.

— Enfin pour ce qui est des *concentrations fécales,* là encore il semble bien que la renommée de la Terramycine en tant que médicament intestinal n'est pas exagérée.

Cette étude de l'absorption et de la sécrétion de la Terramycine vient de marquer deux étapes particulièrement importantes :

— elle permet de situer déjà les cas où la Terramycine « pourra » agir. Nous avons donc précisé : antibiotique urinaire, antibiotique intestinal.

— elle trace enfin les grandes lignes de son application thérapeutique en codifiant le mode d'emploi.

CHAPITRE II

PROPRIETES BACTERIOSTATIQUES

A. — *Les Propriétés établies in vitro*

Pour prendre rang auprès des autres antibiotiques dûment éprouvés par l'expérience clinique, la Terramycine a-t-elle un spectre antibactérien suffisant pour généraliser son emploi thérapeutique ?

Mode d'action. — La Terramycine agit par destruction complète du corps cellulaire microbien. C'est donc un « bactériolytique ». Mais ce mode d'action ne se rencontre que sous certaines conditions très spéciales : le pouvoir bactériolytique de la Terramycine ne s'exerce qu'à condition que la concentration de l'antibiotique soit énorme par rapport au nombre initial des bactéries expérimentées. Mais seul le laboratoire est capable de réunir ces deux conditions idéales.

Si bien qu'en pratique, la Terramycine se présentera, ainsi que l'Aurcomycine et la Chloromycétine, comme un « bactériostatique ». C'est donc le pouvoir inhibiteur de la Terramycine que nous allons établir à propos de différents germes microbiens pathogènes.

Spectre antibactérien défini par les Américains. — En Mars 1950, H. WELCH publiait déjà

une longue liste de germes qu'il avait testés à la Terramycine. Ce sont les résultats que nous groupons ci-dessous :

Germes	C. I. M. en gammas /cc
Aerobacter aerogènes	15,6
Escherichia coli	0,10
Bacillus vulgaris	+500
Pseudomonas aeruginosa	7,8
Salmonella typhi	1
Salmonella paratyphi	—0,025
Shigella dysenteriae	4
Shigella paradysenteriae	4
Klebsiella pneumoniae	0,50
Pasteurella pestis	+0.05
Brucella melitensis	7,8
Hemophilus pertussis	1
Vibrio comma	0,20
Bacillus subtilis	0,10
Clostridium Welchii	+0,025
Clostridium sporogenes	—0,10
Clostridium botulinum	—0,05
Corynebacterium diphteriae	12,5
Neisseria catarrhalis	0,20
Streptococcus hemolyticus	0,40
Streptococcus viridans	0,78
Streptococcus faecalis 1.	0,78
Streptococcus faecalis 2.	25
Diplococcus pneumoniae	0,25
Staphylococcus aureus	0,1
Mycobacteriumu avium	0,1
Mycobacterium ranae	0,1

Tableau XVI

En Avril 1950 El. BLISS étudie la sensibilité de quelques germes, et teste plusieurs souches différentes de chacun d'eux :

Aerabacter 7.	1,25
Aerobacter 8.	2,5
Aerobacter 10	0,62
Aerobacter 12	0,62
Kl. pneumoniae A.	0,62
Kl. pneumoniae B.	1,65
Escherichia coli	1,25
Proteus vulgaris II.	10
Proteus vulgaris 17.	100
Proteus mirabilis 18.	+100
Salm. typhosa Fox	1,25
Ps. aeruginosa Cal..	6,25
Ps. aeruginosa Beid.	6,25
Ps. aeruginosa Wall.	3,12
Hemo. influenzae B. 641	2,5
Clostridium welchii BBL	0,5
Clostridium welchii HWD II.	0,5
Clostridium welchii HWD 12.	0.5
Clostridium septicum BBL	0,05
Clostridium sporogen. BBL	0,5
Clostridium novyi BBL	0,05
Clostridium novyi HWD 8.	0,05
Clostridium tetani BBL	0,5
Clostridium tetani HWD 7.	0,5
Streptococcus groupe A. C203	0,156
Streptococcus groupe A. NY5.	0,078
Streptococcus groupe Cott.	0,039
Streprococcus groupe B. 090	0,156
Streptococcus groupe C K61	0,156
Streptococcus groupe D Zym.	0,312
Streptococcus groupe D Bard.	0,312
Streptococcus groupe H 69 DII	0,156

Streptococcus faecalis Black.	0,312
Streptococcus viridans Will.	0,312
Streptococcus viridans Keel.	0,312
Streptococcus viridans Dop.	0,625
Dipl. Pneumoniae type I SVI	0,156
Staphylococcus albus Heat	0,156
Staphylococcus aureus Zorn.	0,312
Staphylacoccus Barl.	0,156
Bac. subtilis Lederle	0,078
Bac. subtilis F.D.A.	0,156

Tableau XVII

Cependant ces spectres établis avec des souches de collections sont sujets à des variations suivant les différents échantillons d'une même espèce microbienne envisagée : c'est ainsi que dans dans le tableau de H. WELCH un enterocoque donne une sensibilité de 25 gammas alors que le même germe dans le tableau d'E. BLISS donne une valeur de 0,312.

Ce sont ces résultats variables qui nous ont incité à mesurer la sensibilité in vitro de différents germes isolés au Laboratoire de Recherches Biologiques d'El-Kettar.

Moyen d'étude. — Deux principes nous ont guidés dans cette étude :

— La recherche de la sensibilité d'une série de germes vis-à-vis de la Terramycine.

— L'établissement du spectre antibactérien, en ne retenant dans cette liste que les germes dont la sensibilité à l'antibiotique oscille entre 0,4 *et* 6,2 *gammas environ.*

1° — *Recherches de la sensibilité des germes.*

Les méthodes originellement employées pour

l'étude de la Pénicilline, et de la Streptomycine peuvent être appliquées à l'étude de la Terramycine sous réserve de quelques modifications de détails.

Nous citerons les principales :

— Méthode de dilution
— Méthode turbimétrique
— Méthode de diffusion
— Méthode respiromètrique de WARBURG.

Si variées soient-elles ces méthodes se rencontrent sur un point : leur manque de standardisation. Au laboratoire de l'hôpital El-Kettar nous avons retenu trois techniques :

1°. — *La méhode de Dilution* en milieu liquide pour apprécier la sensibilité propre des germes obtenus en culture pure.

2°. — *La méthode des Disques* de papier filtre universellement connue sous le nom de méthode de BONDI, employée dans le même but et pour l'étude de la concentration d'un antibiotique dans les humeurs. Cette méthode a aussi été utilisée pour étudier les phénomènes de synergie des antibiotiques.

3°. — *La méthode Turbimétrique* ou Biophotométrique employée dans le même but, qui est à rapprocher de la méthode de dilution. Elle est de loin la plus précise et la plus concluante dans le domaine de ces recherches.

Méthode de Dilution

Nous insisterons un peu sur cette méthode car elle fut le point de départ de notre travail.

Principe. — On dispose d'une série de tubes

à essais contenant sous un volume constant des concentrations variées de Terramycine ; on détermine alors dans un temps donné *la plus petite de ces différentes concentrations susceptibles d'empêcher le développement d'une culture microbienne.*

C'est ce que les Anglo-Saxons définissent sous le nom de « *End Point* ».

Milieu de Culture. — C'est le point le plus délicat à réaliser. Il faut en effet s'attacher à ne pas exagérer le pouvoir bactériostatique de la Terramycine en disposant le germe à étudier dans un milieu qui par lui-même risque de gêner la croissance de ce germe, et réciproquement il faut éviter de diminuer ce pouvoir de l'antibiotique en le mettant en présence d'un millieu où les composants cliniques et le pH risquent de gêner son action.

Pour la majeure partie des germes que nous avons testés nous avons employé le milieu suivant :

— Peptone : 10 Grs.
— Na Cl. : 5 Grs.
— Glucose : 10 Grs.
— Eau distillée : 1000 Grs.
— Rouge de Phénol : Q.S.P. teinte rouge franc.

Le milieu est stérilisé à 12° pendant 20 minutes et on ajuste son pH.

Temps d'incubation. — Nous avons adopté le principe de la lecture après 24 heures d'étuve à 37° sans observer le principe de l'appréciation du demi-virage.

Dilution de l'Antibiotique. — Selon les indica-

tions de A. CHABBERT, 2 gammes sont employées.

— Une gamme lâche dont l'intérêt est surtout clinique.

— Une gamme serrée qui permet des recoupements sur plusieurs colonies d'un même germe par exemple.

C'est surtout la première que nous avons utilisée. Elle comprend 9 concentrations :

— 100 - 50 - 25 - 12,5 - 6,2 - 3,1 - 1,6 - 0,8 - 0,4 gammas/cc.

Nous avons déjà précisé les limites d'actions pratiques entre 6,2 et 0,4 gammas/cc.

Cette gamme a l'avantage de la simplicité et de la rapidité d'exécution. Elle permet surtout de fournir au clinicien un résultat pratique en 48 heures.

2 — *Résultats*

La Terramycine agit aussi bien sur les aérobies que les anaérobies ; son action s'étend des Gram positifs aux Gram négatifs, et même sur certains RICKETTSIES.

M.M. BENHAMOU et SORREL ont établi la valeur de la sensibilité de vingt souches microbiennes. Le tableau que nous donnons ci-dessous compare ces résultats avec ceux donnés pour les mêmes souches par FINLAY.

Souches étudiées	FINLAY	BENHAMOU SOREL
	Limites inférieures d'inhibition	Valeurs extrêmes
Staphylocoque doré	0,25	0,4 — 50
Streptocoque hemolytique	0,125 — 0,25	1,6
Streptocoque foecalis	0,5	0,8
Streptocoque Viridans	0,25	1,6
Cl. Dipheria	0,25	—
Cl. Welchii	0,5	—
N. Gonorrhoae	0,25	0,30
Bact. Coli	1 — 20	3,1 — 25
Kleb. Pneumoniae	3,1	100
Hem. Influenzae	5	—
Salm. Typhi	1	0,4 — 50
Salm. paratyphi A.	—	1,6 — 6,2
Salm. paratyphi B.	—	0,8 — 3,1
Salm. paratyphi C.	1	3,1 — 12,5
Sh. Flexneri	1	6,2
Proteus Vulgaris	200	+ de 100
Ps. Pyocyanea	2 — 200	50
Pr. Morgani	12,5	1,6
M. Tuberculosis	—	—

Tableau XVIII

Ces tableaux démontrent que la Terramycine agit d'une façon un peu capricieuse sur un très grand nombre de germes. Ainsi *elle se montre active in vitro sur une souche particulière de B. coli*

alors que sur une autre elle paraît être sans aucun effet.

Cependant on peut déjà pour certains grouges de germes tirer des conclusions suivantes :

1°. — En ce qui concerne le groupe Typho-paratyphique, la Terramycine est un antibiotique assez constant dans son action.

2°. — Vis-à-vis du B. coli elle se montre extrêmement capricieuse agissant très bien, sur telle souche, absolument inactive au contraire sur telle autre.

3°. — Sur Klebsiella Pneumoniae et tous les germes du groupe Proteus, la Terramycine est extrêmement variable dans son action.

4°. — Sur le Staphylocoque, la Terramycine se partage les faveurs avec la Pénicilline. Telle souche devenue résistante à la Pénicilline, se montrera extrêmement sensible à la Terramycine.

5°. — L'action la plus constante de la Terramycine semble s'exercer essentiellement sur les groupes Pneumocoque, Enterocoque, Gonocoque et sur certains parasites tels que Entamoeba Coli.

Comme nous le voyons, nos résultats, aussi, sont assez variables. C'est ainsi que plusieurs souches de Salmonella Typhi isolées au laboratoire d'El-Kettar ont montré une sensibilité à la Terramycine allant de 0,4 à 50 gammas.

Tous ces résultats ne peuvent constituer qu'un spectre antibactérien ayant une valeur standard, une valeur d'orientation. Il serait illusoire de croire que l'on peut manier un antibiotique, table des correspondances en main. L'antibiothérapie est essentiellement variable et on ne doit utiliser un

antibiotique que lorsque le germe isolé du malade se montre sensible à cet antibiotique plus qu'aux autres.

B. — *Les Propriétés établies chez l'animal*

Nous allons retrouver un désaccord encore plus grand en expérimentant la Terramycine dans quelques cas d'infections expérimentales chez l'animal.

In vitro il y avait des variations de sensibilité d'une souche à l'autre d'un même germe. Ici nous allons trouver un cas où une même souche réagira différemment à l'antibiotique chez des animaux de même espèce.

Une culture de staphylocoques dorés, virulente pour le lapin, a été injectée par voie intraveineuse à l'un de ces animaux. L'animal mourut en cinq jours. On établit ainsi la virulence de cette culture. Un deuxième animal, de même poids, reçut une même dose de cette culture par voie intra-veineuse ; puis, 12 heures après on injectait par voie intra-musculaire 80 mmg. de chlorhydrate de Terramycine. Le traitement fut poursuivi chaque jour et arrêté au bout d'une semaine. L'animal ne présenta aucun des symptômes d'une septicemie à staphylocoque. La réponse à la Terramycinothérapie fut excellente.

Or sur deux autres lapins l'expérience fut reprise et conduite de la même manière. Le traitement échoua. L'un mourut en 48 heures, l'autre en 4 jours.

Parmi toutes les expériences, que rapportent les travaux américains, faites sur le lapin, le chien et la souris, on constate des réponses thérapeutiques éminemment variables.

Nous voudrions insister une fois de plus, en terminant, sur ce fait capital que *le laboratoire ne peut pas « prévoir » l'action pratique d'un antibiotique sans tester le germe même qui est en cause et qui est isolé du malade.*

Mieux qu'une épreuve thérapeutique inspirée d'un spectre antibactérien standard, et vouée souvent à un échec total, *il est préférable de déterminer systématiquement la sensibilité de chaque germe* isolé du malade *afin de modifier utilement la Terramycinothérapie, soit par substitution, soit par association.*

C. — *Tableau comparatif de l'action de la Terramycine et des autres antibiotiques in vitro*

Il nous a semblé logique de résumer ici quelques sensibilités de souches isolées au laboratoire d'El-Kettar comparées à quatre antibiotiques. Ces tableaux permettront une vue d'ensemble et une sorte de synthèse de ce que nous avons dit jusqu'ici des propriétés bactériostatiques de la Terramycine.

1°. — *Sensibilités comparées de 44 souches de Salm-Typhi*

Concentrations en gammas/cc	Streptomycine	Auréomycine	Chloromycétine	Terramycine	Néomycine
50	2	1		1	
25	8	4			
12,5	9	4	1	2	
6,2	10	9	18	5	
3,1	8	14	15	18	
1,6	4	5	8	5	
0,8	3	6	2	12	20
0,4		1	7	1	24

Tableau XIX

Ce tableau révèle un nombre de souches sensibles entre 0,4 et 6,2 gammas plus grand pour la Chloromycétine que pour la Terramycine. Mais pour des chiffres compris entre 0,4 et 3,1, c'est la Terramycine qui s'octroie le plus grand nombre de souches.

2°. — *Sensibilités comparées de deux souches de Para A.*

Concentrations en gammas/cc	Streptomycine	Auréomycine	Chloromycétine	Terramycine	Néomycine
25		1			
56,2	1	1	2		
3,1	1			1	
1,6				1	
0,4					2

Tableau XX

Les deux souches sont plus sensibles à la Terramycine qu'aux autres antibiotiques, Néomycine exceptée.

3°. — Sensibilités comparées de quatre souches de Para B.

Concentrations en gammas/cc	Streptomycine	Auréomycine	Chloromycétine	Terramycine	Néomycine
25	2	1			
12,5	1				
6,2	1	1	2		
3,1			1		1
1,6		1	1	2	
0,8		1		2	3

Tableau XXI

Mêmes conclusions que pour les souches de Para A.

4°. — *Sensibilités comparées de trois souches de Para C.*

Concentrations en gammas/cc	Streptomycine	Auréomycine	Chloromycétine	Terramycine	Néomycine
50			1		
25	1				
12,5		2	1	1	
6,2	1	1			
3,1			1	2	1
0,8	1				2

Tableau XXII

Ces résultats sont à rapprocher des deux précédents.

5°. — *Sensibilités comparées de trois souches de B. Coli*

Concentrations en gammas/cc	Streptomycine	Auréomycine	Chloromycétine	Terramycine	Néomycine
50		1			
25				1	
12,5	1				
6,2		1	1	1	
3,1	2		2	1	
0.6		1			

Tableau XXIII

Noter la réponse capricieuse de la Terramycine.

6°. — *Sensibilités comparées de 6 souches de Klebs Pneumonix*

Concentrations en gammas/cc	Streptomycine	Auréomycine	mycétine	Terramycine	Néomycine
100	1	1	1	3	1
50					
25				2	
12,5					
6,2				1	
3,1					
1,6					1
0,8					1
0,4					
0,2					3

Tableau XXIV

Sur ces six souches une seulement a été éprouvée avec les cinq antibiotiques. Noter l'action incertaine de la Terramycine.

Pour les autres souches, nous adopterons le tableau suivant :

Germes	Nombre de souches éprouvées	Strepto-mycine	Pénicil-line	Auréo-mycine	Chloro-mycétine	Terra-mycine
Proteus Vulgaris	2	+100 1,6		50	50 1,6	100
Staphyloco-que doré	2		100 0,8	3,1 0,8	3,1	1,5 1,5
Ente-rocoque	1	0,8	1,6	0,4	12,5	0,8
S. Parady-senteriae Flexner IV	1	0,8		6,2	12,5	6,2
Strepto-coque anaé-robie Var. intermédius	1	0,8	1,5	3,2	1,6	1,6

Tableau XXV

Il est trop évident que nous n'apportons pas ici un nombre de souches suffisamment important pour pouvoir conclure d'une manière définitive de la suprématie de tel ou tel antibiotique.

Mais tel n'est pas notre but. Nous ne voulons pas dresser, ainsi que le dit M. BENHAMOU, « un tableau de correspondance des Antibiotiques ».

Ces différents résultats, en montrant l'extrême variabilité de chaque antibiotique pour un même germe, n'ont pour but, que de faire valoir l'intérêt de cette formule un peu sèche :

....« *Non pas un antibiotique pour chaque maladie, mais une antibiothérapie contrôlée et adaptée à chaque malade* ».....

Troisième Partie

La Clinique

CHAPITRE I

LA TERRAMYCINE EN CLINIQUE

I

LA POSOLOGIE

Nous avons déjà indiqué l'essentiel au sujet de l'administration de la Terramycine. Mais de nouveaux problèmes se posent :

— Quelle est la voie d'élection ?

— Quel est le rythme de l'administration du médicament ?

— Doit-on employer systématiquement de fortes doses ?

1°. — *Les voies d'administration*

La voie buccale est la voie de choix comme nous l'avons déjà indiqué. La très grande stabilité, l'absorption rapide par la voie digestive et la dif-

fusion immédiate dans le sang, les urines et les fèces à de hautes concentrations confèrent à ce produit un avantage énorme que très peu d'antibiotiques lui partagent. A part les capsules dosées à 250 mg, les laboratoires PFIZER fabriquent actuellement :

— Un Elixir dosé à 250 mg. par cuillerée à café.

— Des gouttes absorbables par voie buccale, employées surtout en *Pédiatrie,* dosées à 200mg. par cc. (environ 50 mg. pour 9 gouttes).

Cette forme peut être absorbée dans du lait ou des jus de fruits.

La voie rectale a été employée, surtout en Pédiatrie, mais elle présente l'inconvénient de provoquer une irritation locale plus intense et moins facilement réductible que celle observée dans dans certains cas après l'administration buccale.

En Thérapeutique Ophtalmologique deux préparations sont à la disposition du praticien :

— la Pommade à la Terramycine, chaque gramme contenant 1 mg, de chlorhydrate de Terramycine.

— Les gouttes, chaque 5cc. contenant 25 mg. de chlorhydrate de Terramycine.

La voie Intra-musculaire, nous l'avons déjà précisé, n'offre aucun intérêt pratique.

La voie Intra-veineuse peut être employée dans les cas où il faut obtenir d'urgence une concentration sanguine élevée. Mais c'est une voie dangereuse et la technique ne peut être employée que dans un service d'hôpital où le malade est l'objet de soins continus.

C'est à dessein que nous avons étudié au chapitre des « Propriétés Biologiques » l'absorption et la sécrétion de la Terramycine. C'est en effet l'étude soigneuse des différentes courbes de concentration sanguine, urinaire et fécale qui nous a guidés vers une posologie précise, limitant les doses thérapeutiques, tout en éliminant les dangers d'une intolérance médicamenteuse.

Tout le problème est là : trouver la dose thérapeutique sans dépasser le but fixé.

« *Le temps ne doit plus être où l'on frappe au hasard avec un antibiotique* ».

2°. — *Le rythme d'administration*

Nous avons comparé les différentes courbes de concentrations sanguines et urinaires dans deux cas différents :

— chez des malades qui reçurent de la Terramycine toutes les trois heures.

— chez des malades qui en reçurent toutes les six heures.

Les moyennes de concentrations sanguines et urinaires étaient très sensiblement les mêmes dans les deux cas.

Nous avons, d'autre part, étudié les concentrations sanguines et urinaires dans deux cas où des sujets normaux reçurent une dose unique de Terramycine.

Nous avons vu que ces concentrations restaient à peu près constantes durant les six premières heures qui suivaient l'administration du produit.

Tous ces résultats sont donnés en détails dans la partie « Expérimentation ».

De ces différentes constatations, nous avons conclu qu'il suffisait de *répartir la Terramycine en 4 fois dans les 24 heures ; un fractionnement plus poussé risque d'accroître les phénomènes d'intolérance sans obtenir en contre-partie de résultats thérapeutiques plus rapides ou plus complets. Et il nous semble même qu'une dose répartie en 2 fois dans les 24 heures soit largement suffisante, surtout en ce qui concerne le traitement des Infections urinaires.*

3°. — *Les Doses*

C'est par le même procédé de contrôle que nous avons pu, peu à peu, nous fixer une règle de conduite.

La Dose de charge.

C'est le premier problème que nous avons eu à résoudre. Nous avions pourtant, à ce sujet, l'expérience de tous les autres antibiotiques ; cependant nous avons systématiquement ordonné à nos premiers malades des doses de charge variant entre trois et quatre grammes.

Ces doses ne furent évidemment prescrites que dans des cas de formes aiguës de maladies.

Or nous avons découvert avec surprise que cette dose de charge *ne modifiait en rien* les valeurs de concentrations humorales, et que le maximum de la concentration sanguine n'était jamais *plus rapidement atteint* que dans les cas où on supprimait cette dose de charge.

Avec ou sans dose de charge les concentrations sanguines et urinaires *montent lentement* pour atteindre un taux maximum, dans le premier cas vers la 4ème ou 5ème heure, dans le second vers la 6ème ou 9ème heure.

	Nombre de cas expérimentés	Maximum de concentration sanguine	Maximum de concentration urinaire
Avec une dose de charge de 4 gr.	3	7° heure 5° heure 5° heure	8° heure 7° heure 5° heure
Sans dose de charge	3	8° heure 4° heure 5° heure	9° heure 6° 6°

Tableau I

En somme nous n'avons jamais tiré de bénéfices très importants en utilisant cette technique de la dose de charge. Par ailleurs elle entraînait très fréquemment des accidents d'intolérance, et, comme nous le verrons, sa suppression réduira considérablement notre pourcentage d'accidents.

La dose quotidienne.

Au début nous utilisions systématiquement la dose de 4 grs. par jour.

La recherche régulière des concentrations nous a permis de constater trois séries de faits dont nous avons déjà parlé et que nous résumons ici :

— En ce qui concerne la concentration sanguine *le taux de cette dernière ne varie presque pas pour des doses allant de trois à quatre grammes par jour.*

— En ce qui concerne la concentration urinaire le taux ne varie que très légèrement *pour des doses allant de 2 grs. à 4 grs. par jour.*

— En ce qui concerne la concentration fécale le taux est sensiblement le même pour des doses variant de trois à quatre grammes par jour.

Partant de ces constatations et de l'expérience clinique, nous avons pu dresser, en nous aidant des travaux américains, un tableau des différentes doses de Terramycine employées dans quelques maladies infectieuses. Ce tableau n'a évidemment qu'une valeur de schéma, mais il a l'avantage de répartir pour chaque maladie *la quantité suffisante et nécessaire de Terramycine établie par rapport à la concentration humorale intéressée.*

Pneumonie à pneumocoques	— 1 a 3 grs.
Pneumonie atypique primaire	— 1 à 3 grs.
Pneumonie à germes mixtes	— 3 à 4 grs.
Infection des voies urinaires — A. Aérogènes — E. Coli — Staphylocoque doré — Gonocoque	— 2 gr.
Infection des voies respiratoires supérieures — bronchite — pharyngite — laryngite — trachéo-bronchite — coqueluche	— 2 à 3 gr.
Infection à enterocoques	— 3 à 4 grs

Infection à staphylocoques	
— furonculose	— 2 à 4 gr.
— abcès	
— otite	
— impétigo	
Amibiase intestinale	— 3 grs. —
Fièvre typhoïde	— 4 à 5 grs.

Tableau II

4°. — *La Durée du Traitement*

N'ayant pas une expérience complète sur tous les cas susceptibles d'être traités à la Terramycine, nous ne pouvons répondre d'une façon absolue à ce problème.

La réponse ne peut être basée que sur l'expérience clinique. Nous nous bornerons donc à indiquer les durées approximatives de traitement en ce qui concerne les seuls cas de maladies infectieuses que nous ayons eu à traiter.

Pneumonies à Pneumocoque — 4 à 8 jours.
Pneumonies atypique primaire — 4 à 8 jours.
Pneumonie à bacteries mixtes — 5 à 10 jours.
Infections respiratoires supérieures — 2 à 5 jours.
Infection des voies urinaires — 5 à 8 jours.
— E. Coli
— Enterocoque
— Staphylocoque
Infections à gonocoques : Uréthrites — 12 à 14 h.
Infections à Entérocoques — 3 à 5 jours.
Brucella Melitensis — ? (aucun résultat sur nos 5 observations).
Scepticemie à staphylocoque — ? (Terramycine employée uniquement en association).

Typhus — ? (1 seul cas guéri en association).
Amibiase intestinale — 7 à 15 jours.

CONCLUSIONS. — En définitive nous retiendrons comme essentiel :

— que la Terramycine s'administre essentiellement *par la bouche* en doses réparties en quatre fois par 24 heures ;

— *que la dose de charge est inutile.*

— Et que la quantité de produit par jour à administrer doit être fonction de la concentration humorale que l'on veut obtenir : *la dose de Terramycine sera plus faible dans le traitement d'une infection urinaire que dans celui d'une fièvre typhoïde ou d'une pneumonie.*

II

LES ACCIDENTS DE LA TERRAMYCINOTHERAPIE

Sur un ensemble de 150 cas traités à la Terramycine, nous n'avons jamais noté, sauf quelques rares exceptions, d'accidents très sévères imposant l'arrêt immédiat du traitement.

Tous ces accidents relèvent presque exclusivement d'irritation du tractus gastro-intestinal : nausées, vomissements et diarrhées. Exceptionnellement, nous avons eu affaire à une stomatite ou à quelques douleurs gastriques.

Il convient de bien distinguer dans ces accidents les formes sévères réalisant d'emblée un tableau d'intoxication grave, et qui ne cèdent qu'à l'arrêt du traitement, et les formes dites banales qui peuvent présenter des degrés divers, mais qui toujours céderont d'elles-mêmes sans qu'il y ait lieu de suspendre ou de modifier la thérapeutique.

Ce sont ces dernières que nous envisagerons tout d'abord.

1°. — *Accidents banaux :*

a) *Nausées.* — 55 malades se sont plaint de nausées. Dans presque tous les cas celles-ci se sont produites *une heure après le début du traitement,* Nous avons constaté que *cet accident était bien plus fréquent lorsqu'on donnait au malade une dose de charge.* De fait, après avoir supprimé cette dose, nous avons considérablement diminué le pourcentage de ces accidents comme le montre le tableau suivant :

Nombre de cas traités	Dose de charge	Nombre d'accidents	Pourcentage
60	4 grs	30	50 %
90	0	25	27,5 %

Tableau III

La nausée représente donc une forme d'accident assez fréquente ; mais elle ne justifie pas un arrêt du traitement et disparaît rapidement en moyenne au 3ème jour, et dans tous les cas où on pourra l'éviter, il vaudra mieux supprimer la dose de charge qui, très souvent d'ailleurs, n'influe en rien sur l'évolution de la maladie.

b) *Vomissements.* — Il s'agit ici de vomissements banaux.

26 de nos malades à la suite de nausées plus violentes furent pris de vomissements, soit immédiatement après l'absorption de la dose de charge, soit une ou deux heures après.

4 autres malades présentèrent des vomissements entre le 2ème et le 4ème jour du traitement.

Dans tous les cas les symptômes disparurent d'eux-mêmes sans qu'on n'en soit pour cela conduit à modifier la thérapeutique.

Une fois de plus nos observations ont démontré que la suppression de la dose de charge atténue considérablement le pourcentage de ces accidents.

c) *Diarrhée.* — Il n'est pas rare, quoique nous

ne l'ayons personnellement observée que sur 24 de nos 150 malades, d'assister, dès le début du traitement, à l'apparition d'un syndrome diarrhéique sans aucun rapport avec un trouble organique quelconque.

Les avis sont différemment partagés suivant les auteurs : Les premières statistiques américaines ont dénombré 3 cas de diarrhée passagère (3 selles par jour pendant 2 jours) sur 30 malades (KING et LEWIS). MELCHER et GIBSON en citent 5 sur 25 malades traités. HENDRICKS GREAVES, CLANSKY, LEWIS et WELCH présentent 81 malades traités à la Terramycine pour maladies vénériennes. 2 seulement ont présenté de la diarrhée, dont une sévère qui nécessita l'arrêt du traitement.

KING et LEWIS présentent en outre 12 cas de Pédiatrie, traités à la Terramycine : 6 manifestèrent des phénomènes d'intolérance ; parmi ces 6 cas 2 eurent une diarrhée profuse nécessitant l'arrêt du traitement.

Enfin FINLAY et ses collaborateurs dénombrent 32 cas de diarrhée chez 87 malades traités à la Terramycine et qu'ils classent ainsi :

Nombre d'accidents	Forme très légère	Forme moyenne	Forme sévère	Forme nécessitant l'arrêt du traitement
32	13	10	9	6

Tableau IV

donc un pourcentage de 36,7 % *dont* 26,5 % *de*

diarrhées passagères et 10 % de diarrhées sévères. 6,9 % des cas ont nécessité l'arrêt du traitement.

W. HUBBARD et W. TILLET sur 28 cas de pneumonies à pneumocoque traitées ne citent que 4 cas d'accidents d'intolérance digestive, mais aucun cas de diarrhée.

TIMPANELLI et ses collaborateurs sur 93 cas de pneumonie à pneumocoque et à « germes mixtes » donnent les statistiques suivantes :

	aucune réaction	réaction	forme moyenne	forme sévère	Total
Nombre de malades	50	24	10	9	93
Pourcentages	54 %	25 %	11 %	10 %	100 %

Tableau V

Parmi ces 93 malades 19 eurent de la diarrhée, dont 9 cas sévères justifièrent l'arrêt immédiat du traitement, les 10 autres cas ayant cédé d'eux-mêmes.

Enfin Arthur SCHOCH et Lee ALEXANDER présentent 26 cas de gonorrhées traités à la Terramycine. 9 malades eurent des réactions banales : vomissements et nausées ; aucun n'eut de diarrhée.

Au total si l'on veut résumer les pourcentages de ces statistiques étrangères, cela donnerait les chiffres suivant : 12,3 % de diarrhées banales. Ces statistiques n'ont évidemment qu'une valeur de schéma.

Ce qui offre plus d'intérêt ce sont les constatations cliniques : ces diarrhées banales, qui apparaissent immédiatement après le début du traitement évoluent sans histoire ; elles durent 2 à 3 jours, puis disparaissent malgré la continuation du traitement.

Là encore, nos observations que viennent corroborer celles des Américains, prouvent que cet accident est en rapport direct avec la quantité du du produit ingéré. *La seule preuve la plus éloquente de toutes, en est l'observation de ces urinaires chez qui on ne donne qu'une dose très faible et qui très exceptionnellement font de tels accidents.*

Le professeur BENHAMOU insiste à ce propos sur la nécessité qu'il y a d'établir une dose d'antibiotique par rapport aux concentrations urinaires, sanguines, et fécales ; de façon à ne pas « *inonder l'organisme d'une Terramycine qui ne sert à rien* ».

d) *Eruption.* — Un malade, dans la littérature américaine, présenta une éruption type erythème multiforme généralisée. Le traitement fut arrêté et l'éruption disparut assez rapidement. Plus tard la Terramycine fut de nouveau reprise et l'éruption réapparut. Il semble donc bien que le malade était devenu sensible au médicament et qu'il se déclenchait avec ce produit une véritable réaction allergique. Il semble bien par contre que cet accident n'est pas le fait d'une toxicité spéciale de l'an-

tibiotique, aucun autre malade n'ayant jusqu'à ce jour présenté une telle éruption.

e) *Autres.* — Quant aux stomatites, aux conjonctivites phlyctenulaires déjà rencontrées avec l'auréomycine, aux irritations périanales et accidents nerveux nous n'en avons pour notre part jamais vus.

2°. — *Accidents graves :*

Beaucoup plus rares, ils réalisent en somme une aggravation des différents symptômes déjà décrits.

Vomissements. — Une femme âgée de 55 ans traitée à la Terramycine pour une pneumonie à pneumocoques fut prise de vomissement à la première dose de Terramycine. Les vomissements se répétèrent par la suite réalisant le type de vomissement incoercible ; le seul fait de boire une gorgée de lait entraînait un réflexe nauséeux suivi aussitôt de vomissements. Nous arrêtâmes la Terramycine 24 heures après le début du traitement. 3 heures après l'heure théorique où elle aurait dû prendre la nouvelle dose de Terramycine, c'est-à-dire 9 heures après la dernière prise, alors que onze vomissements avaient suivi celle-ci, la malade se sentait beaucoup mieux et mangeait des biscuits sans avoir aucune nausée.

Diarrhée. — Nous avons décrit 6 cas de Diarrhée grave parmi nos 150 cas traités à la Terramycine.

Parmi ces 6 cas sévères 5 étaient des enfants, le 6ème un adulte.

Malgré une thérapeutique associée énergique

et les plus grands soins pris pour essayer de continuer le traitement nous fûmes obligés au bout de 48 heures d'arrêter les prises de Terramycine.

Parmi ces 6 cas, 2 ne se déclarèrent qu'au 3ème jour du traitement. Nous pensions qu'il n'y avait là qu'un petit accident passager mais au 4ème jour nous dûmes nous rendre à l'évidence et arrêter d'urgence notre traitement.

Quant aux 3 autres malades, l'un traité pour fièvre de Malte, un 2ème pour fièvre typhoïde, et le 3ème pour varioloïde, la diarrhée survint quelques heures après le traitement pour gagner en ampleur et réaliser une moyenne de 8 à 9 selles par jour. *Le traitement arrêté tout est rentré dans l'ordre au bout de quelques heures.*

FINLAY avait déjà présenté une statistique portant sur 87 cas où il résumait ainsi les accidents constatés.

Effets toxiques	Nombre de cas	Très légers	Moyens	Impor-tants	Graves nécessitant arrêt du Traitement
Nausées	28	9	11	8	0
Vomisse-ments	27	9	8	8	9
Diarrhées	32	13	10	9	6
Stomatites	5	4	0	1	1
Eruption cutanée	2	2	0	0	0
Syndrome douloureux gastrique	1	1	0	0	0

Tableau VI

ce qui lui donnait un pourcentage de :

88 % de réactions toxiques bénignes ;

12 % de réactions toxiques graves nécessitant un arrêt immédiat du traitement. (1)

(1) H. JANBON et ses collaborateurs ont signalé deux cas mortels de syndrome cholériforme au cours d'un traitement à la Terramycine.

Voici un tableau résumant les différentes réactions toxiques que nous avons pu constater à l'hôpital d'El-Kettar, à l'hôpital militaire Maillot et à l'hôpital de Mustapha, portant sur un ensemble de 100 cas.

Le tableau VII cite les 60 premiers cas, à l'époque où nous donnions systématiquement les 4 grs. de doses de charge suivis de 1 gr. toutes les 6 heures, c'est-à-dire 4 grs. par jour.

	Nombre de malades	Réactions légères	Réactions moyennes	Réactions importantes	Réactions graves nécessitant l'arrêt du traitement
Nausées	30	20	7	3	0
Vomissements	16	6	5	3	2
Diarrhées	15	5	3	2	5
Stomatites	1	1	0	0	0
Eruption cutanée	0	0	0	0	0
Douleurs gastriques	2	1	1	0	0

Tableau VII

soit au total 33 réactions toxiques bénignes : 55 % et 7 réactions graves nécessitant l'arrêt de la Terramycine : 11 %.

Le tableau VIII donne les résultats concernant nos 10 derniers cas chez lesquels nous avons suspendu les doses de charge, et pour lesquels nous avons institué une dose de Terramycine en rapport avec les résultats de concentrations sanguines et urinaires. Dans tous ces cas nous n'avons jamais dépassé 3 grs. par jour. Et nous avons recommandé à nos malades d'avaler leur cachet en buvant du lait.

	Nombre de malades	Réactions légères	Réactions moyennes	Réactions importantes	Réactions graves nécessitant arrêt du traitement
Nausées	8	8	0	0	0
Vomissements	7	2	0	1	4
Diarrhées	4	0	1	2	1
Stomatites	0	0	0	0	0
Eruption cutanée	0	0	0	0	0
Douleurs gastriques	1	1	0	0	0

Tableau VIII

au total : 14 réactions toxiques bénignes soit 35 % et 5 réactions graves soit 12 %

Ces 2 dernières statistiques fournissent une conclusion importante : si le pourcentage de réactions toxiques graves, ayant nécessité une suspension du traitement, n'a pas changé malgré les pré-

cautions prises, par contre *celui des réactions bénignes a considérablement baissé puisqu'il passe de* 55 % à 35 %,

Ainsi donc, si l'on accepte de ne pas vouloir systématiquement « bourrer » son malade d'une dose de charge assez inutile dans la plupart des cas, comme le montrera l'étude des concentrations de la Terramycine dans les humeurs ; si l'on prend soin de ne pas prescrire de dose maxima dans le but d'aller plus vite et de faire mieux, ce qui est aussi illogique ; si, enfin, de toutes petites précautions concernant un régime facile à suivre, sont prises par le malade, nous constatons que le nombre des accidents à redouter est infime, en ce qui concerne les données que nous avons jusqu'à ce jour sur la Terramycinothérapie.

D'autre part, et il convient d'y insister, ces accidents graves disparaissent aussitôt l'arrêt de la Terramycine.

La Terramycine, prenant place auprès des quatre Antibiotiques majeurs, se révèle comme un produit extrêmement peu toxique. *Son administration commode sous forme de gouttes en fera un antibiotique de choix en Pédiatrie. Son haut pouvoir de concentration dans les humeurs permet de supprimer systématiquement les « hautes doses », les « doses de charge » et les « fractionnements ».*

C'est ainsi que peu à peu, au cours de notre étude, nous voyons émerger les propriétés de ce produit nouveau, qui va trouver, grâce à ses nombreuses applications cliniques, une place définitive dans l'Antibiothérapie moderne.

III

LE PROBLEME DE LA TERRAMYCINORESISTANCE

S'il est toujours nécessaire pour la conduite d'un traitement Terramycinique d'étudier la sensibilité du germe à l'antibiotique, il est tout aussi important de vérifier les modifications apportées à cette sensibilité au cours du traitement.

Uu germe primitivement sensible à la Terramycine voit-il sa sensibilité diminuer au cours du traitement ?

La question s'était déjà posée pour la Chloromycétine et l'Auréomycine.

A ce propos, LINSELL a rapporté dans ses travaux les résultats obtenus avec des souches de colibacilles de malades en traitement à la Terramycine ; dans de très rares cas, il conclut à une Terramycinorésistance acquise très faible de la part du colibacille. Cette résistance extrêmement faible de trois souches n'a jamais plus été confirmée par d'autres travaux. D'ailleurs LINSELL conclut lui-même en reconnaissant que cette résistance n'a absolument rien de comparable avec la Streptomycinorésistances des mêmes germes.

Il semble bien que, dans les quelques cas où nous ayons recherché cette sensibilité avant et après le traitement, il n'y ait pas eu de Terramycinorésistance acquise. La sensibilité restait la même avant et après.

Ces résultats sont confirmés par tous les auteurs (FINLAY, WELCH... etc.).

CONCLUSION. — Ainsi donc, la nécessité d'étudier un germe avant le traitement, nécessité confirmée par les différences de sensibilités importantes de deux germes bactériologiquement identiques, l'importance des vérifications de cette sensibilité au cours du traitement, une diminution de sensibilité à l'antibiotique commandant une modification de la Thérapeutique, font du laboratoire l'aide indispensable du thérapeute en matière de maladies infectieuses.

Et il suffit d'un laboratoire très moyennement outillé pour que le clinicien trouve en un temps très court et grâce à des techniques extrêmement simples, des indications précieuses dans la conduite du traitement..

CHAPITRE II

LES APPLICATIONS CLINIQUES

Notre travail, sous la direction de M. BENHAMOU, a d'abord porté d'une façon plus précise sur un groupe d'affections bien déterminées.

C'est ainsi que, au début, nos travaux ont surtout porté sur l'Amibiase intestinale, sur des Affections pulmonaires diverses, sur la Fièvre Typhoïde, et sur quelques Infections des voies urinaires.

C'est essentiellement ce travail que nous allons exposer dans le détail.

Dans un chapitre à part, nous ne ferons que citer quelques affections traitées à la Terramycine, et dont l'expérimentation complète est actuellement en cours à l'Hôpital d'El-Kettar.

Par ailleurs, pour certains cas, nous manquons d'un recul suffisant pour pouvoir conclure d'une façon définitive ; nous ne ferons que les mentionner, chacun d'eux devant faire plus tard l'objet de différentes communications.

A PROPOS DE 15 CAS D'AMIBIASE INTESTINALE

La guerre de 1939-1945 a amené une recrudescence de l'amibiase intestinale dans le monde. Elle a conduit ainsi à la recherche de médications nouvelles qu'on s'efforce de toute part à mettre au point.

Mais si l'amibiase intestinale cède parfois à une thérapeutique énergique, il ne s'agit souvent là que d'une simple rémission passagère, et il convient de souligner le caractère chronique désespérant d'une telle affection.

Il est classique de distinguer à l'amibiase intestinale la forme de première infestation et la forme post-primaire. En d'autres termes il s'agit d'une forme aiguë et d'une forme chronique.

Cette distinction ne s'impose pas du point de vue thérapeutique, où le problème reste le même dans les deux cas : le thérapeute aura à lutter de la même manière contre l'amibe, les ulcérations recto-sigmoïdiennes, le syndrome dysentérique, qu'il s'agisse d'une première atteinte amibienne ou d'une poussée paroxystique survenant deux ou trois ans après.

Ces constatations un peu pessimistes qui tendraient à prouver qu'un « amibien restera toujours un amibien » sont en désaccord avec les résultats si prometteurs des nombreuses thérapeutiques proposées depuis quelques années.

1°. — L'EMETINE

De tout temps l'Emetine a été considérée com-

me le médicament spécifique de l'amibiase. Que ce soit par la voie buccale, aujourd'hui abandonnée, la voie intra-veineuse proposée par certains auteurs, malgré ses dangers, dans quelques formes sévères, la voie rectale ou la voie sous-cutanée qui reste le mode d'administration classique, l'Emetine a une action spécifique incontestable sur l'amibe hématophage, action toujours spectaculaire « in vitro », action souvent définitive en clinique.

Cependant les résultats obtenus avec l'Emetine ne sont pas parfaits. Un ensemble de plusieures statistiques nous a donné comme chiffres extrêmes de pourcentage de guérisons immédiates : 50 % et 85 %. Par ailleurs ces mêmes statistiques concluent à 20 % d'échec total. Parmi les chiffres de guérison immédiate, il faut compter aussi les nombreux cas qui récidivent, et qui ne sont pas notés dans les statistiques.

Ces faits expliquent aisément pourquoi de 1935 à 1950 onze nouveaux médicaments antiamibiens, pour ne citer que les principaux ont été successivement expérimentés avec plus ou moins de bonheur.

2°. — LES NOUVEAUX ANTIAMIBIENS

Beaucoup de ces produits furent tour à tour vantés, rejetés, puis remaniés et réexpérimentés. Certes, du point de vue clinique, certains résultats semblent très convaincants :

— ANDERSON et ses collaborateurs ont traité avec les Thioarsenites 80 malades porteurs d'a-

mibes hématophages. 74 d'entre eux furent débarrassés de leurs parasites en 1 et 4 mois.

— En France R. CROSNIER a traité 128 cas de Dysenterie amibienne par la Conessine. 114 ont été guéris.

— A Beyrouth BERBERIAN signale 89 % de succès avec le Melibis.

— A Alger, J. LEBON et H. CHOUSSAT ont expérimenté avec succès le Protistène.

Nous n'insisterons pas ; qu'il nous suffise de dire que ces statistiques ne représentent qu'une infime partie de celles réalisées dans le monde jusqu'à ce jour.

Nous ne ferons que citer les plus connus et les plus employés des autres médicaments antiamibiens : Diiodohydroquinoléine, les dérivés iodés tels que Yatren, Mixiod et Rexiod, les dérivés arsenicaux trivalents tels que l'oxyde de Carbasone employée presque exclusivement par les Américains et le Stovarsol, dérivé arsenical organique pentavalent qui reste le meilleur médicament d'association.

3°. — LES ANTIBIOTIQUES

Malgré la valeur certaine de plusieurs de ces antiamibiens, le problème des récidives et des formes résistantes au traitement reste identique à celui que l'on avait soulevé à propos de l'Emetine.

Les auteurs modernes et plus particulièrement MATHIS et DESCHIENS insistent sur le fait que l'état pathologique est créé non par l'amibe seule, mais par le complexe Amibe — Flore microbienne.

Il vient alors naturellement à l'idée d'essayer de lutter contre ce complexe par la nouvelle arme thérapeutique mise à notre disposition depuis quelques années : l'Antibiothérapie.

— *Pénicilline. Sulfamides.* — L'association Pénicilline-Sulfamides jointe à l'action de l'Emetine, méthode mise au point par HARGREAVES, BLANC et SIGUIER, a donné d'excellents résultats, particulièrement en Indochine. Le seul inconvénient que l'on pourrait reprocher à cette méthode est d'être mal codifiée : suivant les auteurs, la technique varie, et cette dernière demanderait à être mieux précisée.

— *Auréomycine.* — Dès 1949 les premiers essais furent réalisés par MAC VAY et SPRUNT en ce qui concerne l'action amoebicide de l'Auréomycine. A la suite de ces travaux John DAVIS HUGUES opérant sur 37 malades rapporte 71 % de guérison immédiate. ARMSTRONG obtient 19 guérisons immédiates sur 52 malades soit un pourcentage de 91 %. SIGUIER et ses collaborateurs présentent à la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie un pourcentage de 89 % de succès immédiats. Enfin H. MOST et Van ASSENDELFT donnent à propos de leurs 22 derniers cas traités un pourcentage de guérisons de 90 %.

— *Bacitracine.* — Cet Antibiotique fut expérimenté lui aussi dès 1949. Il n'a pas eu les mêmes faveurs que l'Auréomycine. Plus toxique, plus difficilement maniable, il a malgré tout donné, sur les statistiques, de 59 à 92 % de résultats immédiats. M. M. SIGUIER et CHOUBRAC lui reprochent néanmoins 41 % d'échec.

4°. — LA TERRAMYCINE

La Terramycine dernière née des antibiotiques retint très vite l'attention des chercheurs dans le traitement de l'amibiase.

H. MOST et Van ASSENDELFT établirent rapidement, dès Mars 1950, ses propriétés amoebicides. Ils employèrent pour cela une culture d'E. HISTOLYTICA (souche D.K.B.) et ajoutèrent à ce milieu l'antibiotique. La culture fut complètement inhibée en moins de 21 heures. Elle fut par la suite soigneusement contrôlée pendant une semaine et testée par la méthode de PAULSON.

On sait d'autre part que la concentration de Terramycine dans les selles est très supérieure à celle des autres antibiotiques.

Ce sont ces deux raisons qui nous ont incité à étudier la Terramycine dans le Traitement de l'amibiase intestinale.

Nous avons traité quatorze cas d'amibiase intestinale dont treize étaient particulièrement rebelles à toute thérapeutique. Tous étaient des hommes entre 21 et 30 ans.

Douze d'entre eux avaient contracté leur amibiase en Indochine. Il s'agissait d'amibiase récidivant pour la 2°, 3° et même 5° fois. Un autre cas était une amibiase chronique autochtone : le dernier une amibiase autochtone de première infestation.

La Conduite du Traitement

Les 7 premiers cas furent traités avec 4 grs. de Terramycine par jour. Tous les autres en reçurent 3 grs. Les résultats cliniques furent absolument identiques.

En effet, pour chaque cas, nous avons relevé systématiquement les concentrations sanguines et urinaires de Terramycine. Nous avons constaté que la moyenne des concentrations chez les malades traités à 3 grs par jour n'était, d'une façon générale, que légèrement inférieure à celle établie chez les malades traités à 4 grs.

Mais ce sont surtout les quelques résultats de concentration fécale qui nous ont paru très démonstratifs puisque avec 3 grs. la concentration de Terramycine dans les fèces oscille déjà entre 800 et 1.000 gammas.

Nous avons déjà dans un autre chapitre établi et comparé ces résultats avec ceux des autres antibiotiques. Il nous suffit simplement de constater ici la très nette supériorité théorique de la Terramycine sur les autres antibiotiques, en tant que médicament intestinal.

Les Résultats

En pratique les résultats se sont montrés extrêmement satisfaisants. Dans chaque cas, sauf un, nous avons fait, avant le début du traitement, un examen parasitologique. Les examens rectoscopiques ont été faits au début du traitement pour faire un bilan des lésions, en cours du traitement pour suivre l'évolution de ces lésions, et plusieurs fois de suite après la fin du traitement afin de préciser la guérison et prévoir l'éventualité d'une rechute.

Sur 14 malades, 13 ont été rapidement guéris, après une dose totale moyenne de 45 grs de Terramycine, en 5 à 12 jours. Jusqu'à ce jour aucun de ces malades n'a rechuté.

Un seul cas a resisté à la Terramycine. Tous les symptômes reprirent dès l'arrêt du traitement. Ce malade fut amélioré par un traitement Emetitien et un traitement à l'Auréomycine établis par la suite.

5°. — *Interprétation*

La Terramycine a donc une action rapide et spectaculaire, puisque notre statistique, portant sur 14 cas donne un pourcentage de 92,8 % de guérison immédiate.

Mais, les autres médicaments fournissent des statistiques tout aussi impressionnantes. Voici, tirés des travaux de MM. SIQUIER, SCHNEIDER, LEBON, CHOUSSAT et THIEBAUT, UZAN, BERBERIAN, CROSNIER, ANDERSON, ARMSTRONG, MOST, Van ASSENDELFT, Mac VAY et John HUGUES, quelques pourcentages de guérison obtenus avec différents médicaments antiamibiens :

— THIOARSENITES .... 88 à 95 %
— CONESSINE .... 80 à 89 %
— PROTISTENE .... 78 à 88 %
— AUREOMYCINE .. .. 75 à 92 %
— MELIBIS .... 89 %

Si l'on ajoute nos résultats, soit 92,8 % on est étonné de la discordance entre ces succès et la fréquence de plus en plus grande des récidives d'amibiens chroniques qui viennent encombrer les services hospitaliers.

En fait ces statistiques ne sont basées que sur des guérisons immédiates. Les échecs sont notés, certes, mais ce sont les récidives apparaissant 6 mois, 1 an ou 2 ans après qui ne le sont pas. Et les résultats que nous apportons présentent ce même inconvénient.

Nous croyons pouvoir affirmer que, quel que soit le traitement employé, et nous pensons surtout à l'Emetine, si le nombre des récidives est tellement élevé, cela tient essentiellement à un traitement mal codifié.

A part l'Emetine, il n'y a pas, croyons-nous, d'autre médications spécifiques de l'Amibiase. Ces autres médicaments ne doivent servir qu'en cas d'échec total de l'Emetine, ou beaucoup mieux encore en association.

C'est là qu'est le véritable problème : *Le seul traitement Emetinien est quelquefois insuffisant, l'antibiothérapie seule est souvent inefficace.*

L'association des deux, à condition d'être bien conduite, est toujours utile.

Et si l'on devait faire un choix entre tous les Antibiotiques connus, le nôtre irait à la Terramycine ; car, joint à son *action amœbicide réelle, son grand pouvoir d'inhibition sur la flore intestinale* ainsi que la *haute concentration* à laquelle elle se retrouve dans les fèces, en font un *médicament d'association* idéal dans le traitement de l'Amibiase intestinale.

6°. — *Conclusions*

Nous avons entrepris un traitement de 14 amibiases intestinales par la Terramycine seule. En réalité l'expérimentation future devra être basée sur l'association Emetine-Terramycine.

La Terramycine ne vient pas supplanter l'Emetine. Elle ne fait qu'ajouter à la thérapeutique d'une affection non encore vaincue une action efficace indéniable, mais qui demande encore à être expérimentée sur une *large échelle* et pendant une *période beaucoup plus prolongée.*

A PROPOS DE 20 CAS DE FIEVRE TYPHOIDE

I. — *Le nouveau tableau clinique de la Fièvre Typhoïde*

Depuis l'ère Chloromycétinique, le tableau clinique classique de la Fièvre Typhoïde a été profondément bouleversé.

En matière de maladies infectieuses, le guide le plus fidèle qui témoigne de l'action d'un médicament est la courbe thermique. Il suffit de considérer un instant ces différentes courbes sur les nombreuses publications réalisées jusqu'à ce jour pour se rendre compte de la véracité de cette formule : Chloromycétine = médicament spécifique du Bacille d'EBERTH.

On trouvera en particulier dans les « Semaines des Hôpitaux » du 22 Janvier 1950 et du 26 Octobre 1950 et dans la thèse de M. SULTAN l'analyse de 300 cas de Fièvre Typhoïde par M. BENHAMOU et ses collaborateurs.

La Chloromycétine fait de la Fièvre Typhoïde *une maladie nouvelle*, dont la température tombe à 37° en 3 ou 4 jours ; *une maladie bénigne*, où les complications diminuent d'une façon impressionnante.

Elle s'impose aujourd'hui comme une Thérapeutique véritablement spécifique. C'est donc avec beaucoup de retenue et un peu de crainte que nous avons entrepris de traiter quelques cas avec un autre antibiotique que la Chloromycétine.

II. — *Les Données du Laboratoire*

Dès les premières expérimentations, le laboratoire nous donnait des résultats très spectaculaires et nous étions prêts à conclure à un nouveau médicament spécifique de la Fièvre Typhoïde.

En effet, chaque fois la Terramycine se montrait active contre le bacille d'EBERTH à un degré plus ou moins important. L'ensemencement sur boîte de PETRI, dont nous donnons par ailleurs les reproductions, nous prouvait, dès le début, que certaines souches étaient même beaucoup plus sensibles à la Terramycine qu'à la Chloromycétine.

Depuis, nous avons systématiquement testé nos germes avec les quatre antibiotiques : Chloromycétine, Terramycine, Auréomycine et Streptomycine.

Nous donnons au tableau I ces différents résultats.

Sur 45 souches d'EBERTH

Nombre de souches sensibles aux 4 antibiotiques à des concentrations variant de 0,4 à 50 gammas.

	Strepto-mycine	Auréo-mycine	Chloro-mycétine	Terra-mycine
0,4	0	1	7	2
0,8	3	6	2	12
1,6	4	5	8	6
3,1	8	14	15	17
6,2	11	9	19	7
12,5	9	5	1	3
25	8	4	0	1
50	2	1	0	1

Tableau I

Du point de vue du laboratoire voici donc comment se grouperaient les pourcentages de souches sensibles aux quatre antibiotiques à des chiffres compris entre 0,4 et 3,1 gammas.

Streptomycine : 15 souches : 33 %
Auréomycine : 26 souches : 57,5 %
Chloromycétine : 32 souches : 71 %
Terramycine : 37 souches : 82 %

Et si pour chaque cas on ne retient, toujours entre les chiffres de 0,4 et 3,1 gammas que l'antibiotique auquel le germe est le plus sensible, voici les résultats que nous obtiendrions :

Streptomycine : 7 souches : 15,5 %

Auréomycine : 13 souches : 28,8 %
Chloromycétine : 13 souches : 28,8 %
Terramycine : 24 souches : 51,5 %

Dans tous les cas, par conséquent, la Terramycine paraissait être l'antibiotique de choix. Et l'on peut penser que si elle avait été découverte avant la Chloromycétine elle aurait figuré au moins un temps comme grand médicament de la Fièvre Typhoïde.

Mais, d'autre part, on relève cinq cas où la sensibilité du germe à la Terramycine est égale ou supérieure à 12,5 et un seul cas pour la Chloromycétine.

Donc 11 % de cas à priori pratiquement résistant à l'action de la Terramycine,

2,2 % de cas seulement pour la Chloromycétine.

Dans l'ensemble donc, la Terramycine, si elle a un spectre bactérien plus étendu, semble avoir une action moins complète et moins constante que la Chloromycétine.

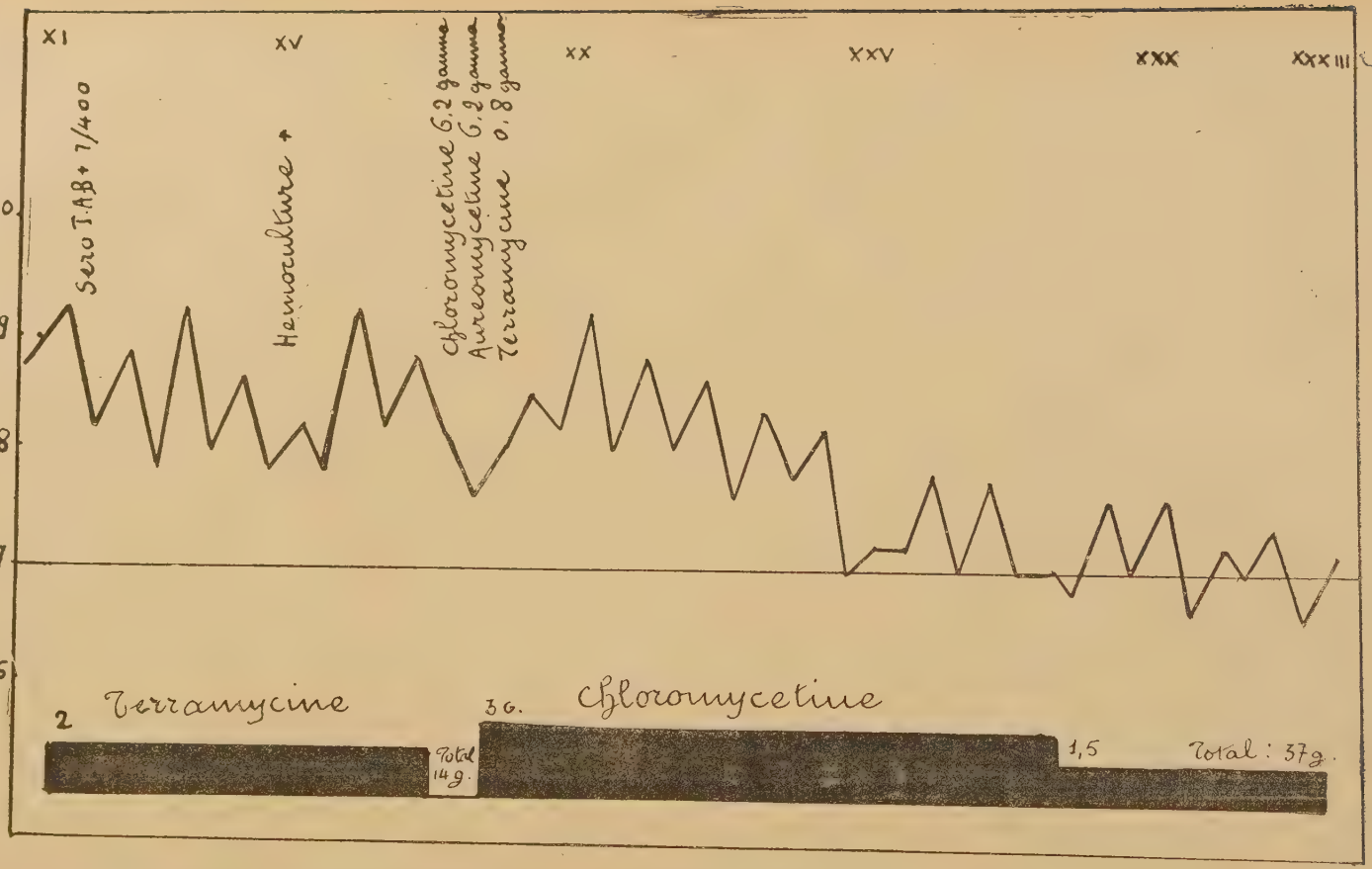
III. — *Les données cliniques*

Nous avons traité à la Terramycine 22 cas de Fièvre Typhoïde, dont deux étaient des formes sévères.

Dans tous les cas, la posologie était la suivante :

4 grs. de dose de charge, puis 4 grs. par jour à raison de 1 gr. toutes les 6 heures.

Quatre cas, dont 1 forme sévère, guérirent spectaculairement. La chute de la température fut amorcée pour le premier au 2ème jour, pour le

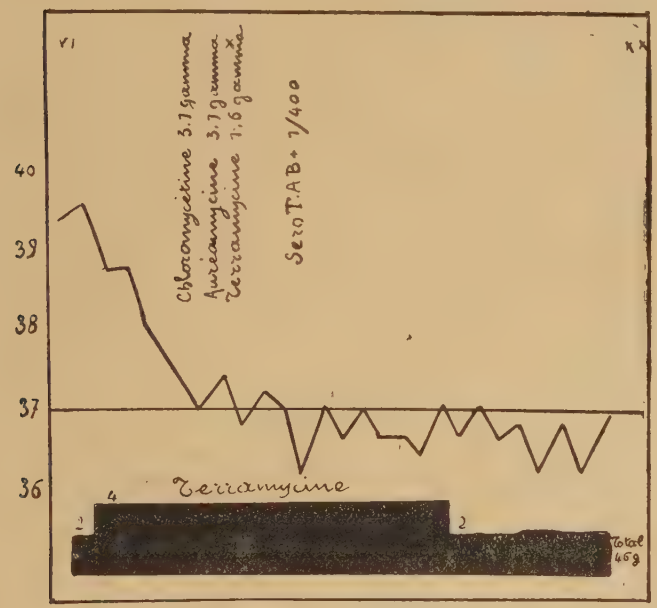


Echec de la Terramycine sur un bacille d'Eberth qui était pourtant sensible à 0,8 gamma. (obs. n° 24).

second au 5ème jour, le troisième et le quatrième au 4ème jour.

Chez ces quatre malades l'hémoculture était positive, et l'épreuve de la sensibilité du germe avait chaque fois montré des chiffres extrêmement favorables pour la Terramycine (0,4 - 0,4 - 0,8 et 1,6) alors que ces mêmes germes étaient beaucoup moins sensibles à la Chloromycétine.

Pour les 18 autres cas ce fut un échec complet. Si dans quelques rares cas on obtint au 3ème ou



Noter l'action spectaculaire de la Terramycine sur un bacille d'Eberth qui lui était sensible à 1,6 gamma.
(obs. n° 17).

4ème jour une amorce de chute thermique, dès le jour suivant, chaque fois, tous les signes s'aggra-

vèrent rapidement, et nous fûmes obligés d'instituer d'urgence un traitement à la Chloromycétine.

Or, et c'est un fait curieux, dans tous les cas, la température est tombée rapidement, 24 à 48 heures au plus, après le début du traitement chloromycétinique.

Tout se passe comme si la Terramycine, incapable d'agir seule, avait mordancé l'action de la Chloromycétine, aboutissant ainsi à une chute thermique plus rapide qu'avec la Chloromycétine seule.

Mais en fait nous n'avons donc obtenu, par la seule Terramycine, que 4 guérisons sur 22 cas.

Ces guérisons ont été aussi spectaculaires qu'avec la Chloromycétine.

Les seuls accidents d'intolérance constatés ont été 4 cas de diarrhée et 3 cas de vomissement. Ces accidents régressèrent rapidement dès l'arrêt du traitement.

IV. — *L'interprétation des Résultats*

Deux faits sont en contradiction : d'une part, les résultats que nous fournit le laboratoire, d'autre part, ceux que nous apporte la clinique.

En effet, comme nous l'avons vu plus haut, les tests de sensibilité laisseraient prévoir un pourcentage de guérison bien plus élevé avec la Terramycine qu'avec la Chloromycétine : 51,5 % contre 28,8 %.

D'autre part, sur nos 18 échecs, 14 se montraient plus sensibles à la Terramycine qu'à la Chloromycétine. Si l'on ajoute les 4 cas de guérison, cela représente 18 cas où « in vitro » la Ter-

ramycine se trouvait être le meilleur antibiotique. Et sur ces 18 cas, nous n'eûmes de résultats pratiques que sur quatre.

La clinique rétablit donc les statistiques trop optimistes du laboratoire.

Et la Terramycine se révèle dans le traitement de la Fièvre Typhoïde un antibiotique capricieux dont la valeur ne saurait être basée sur les données du laboratoire.

V. — *Le Rôle de la Terramycine*

Si l'on veut faire le point de la question, il est nécessaire de distinguer les deux formes de Fièvre Typhoïde :

— la forme commune

— la forme maligne

L'emploi de la Chloromycétine a parfaitement différencié ces deux formes.

Or, 9/10 des formes communes guérissent sans histoire sous l'effet de la Chloromycétine, tandis que les formes malignes ne sont pas toujours influencées par ce traitement.

C'est ainsi que nous avons constaté que la majeure partie des formes à complication intestinale, cardiaque et encéphalitique reconnaissent souvent une résistance particulière du bacille d'EBERTH à la Chloromycétine.

C'est là le point important de la question, et c'est là surtout qu'intervient le laboratoire. Ainsi la Terramycine trouve son indication dans deux cas : celui, rare de la Fièvre Typhoïde commune qui résiste à la Chloromycétine; celui, fréquent, de la Fièvre Typhoïde maligne qui nécessite d'autres antibiotiques.

La forme commune de Fièvre Typhoïde peut ne pas être influencée par la Chloromycétine, et guérir au contraire très vite avec la Terramycine. Ces cas sont rares, mais ils existent ; et il convient de les connaître car une « Fièvre Typhoïde qui traîne » malgré la Chloromycétinothérapie est une forme qui risque de s'aggraver ».

De toute façon, le laboratoire fournit au bout de quelques jours les tests de sensibilité, et il n'y a plus qu'à faire le choix du meilleur antibiotique parmi les trois restant.

La forme maligne représente l'indication majeure de la Polyantibiothérapie. Un cas d'encéphalite typhoïdique et un cas de perforation avaient déjà bénéficié d'une association Chloromycétine-Auréomycine.

Or l'emploi judicieux du deuxième antibiotique est basé sur la sensibilité du germe à cet antibiotique.

Nous croyons devoir affirmer que, dans de nombreux cas de fièvres Typhoïdes malignes où le bacille d'EBERTH se trouve être particulièrement sensible à la Terramycine, *l'association Chloromycétine-Terramycine est susceptible d'amener des résultats qui restreindront encore le pourcentage des formes malignes.*

C'est dans de pareils cas « où la clinique se sent presque perdue » que le laboratoire est d'un grand secours.

Car il ne s'agit pas, ainsi que le dit M. BENHAMOU, de « préparer un cocktail d'antibiotiques ». *La polyantibiothérapie pour être efficace doit être dûment contrôlée par le laboratoire.*

Grâce à ces précautions. telle forme maligne qui semblait n'être que très peu influencée par la

seule Chloromycétinophérapie, se verra améliorée considérablement par la simple adjonction d'un antibiotique adjuvant. Et c'est ainsi que *nous voyons « fondre » petit à petit, de nos statistiques, les formes malignes de la Fièvre Typhoïde.*

CONCLUSION. — Tout au cours de cette rapide étude, nous avons essentiellement insisté sur ce fait que la Chloromycétine reste le grand médicament de la Fièvre Typhoïde.

Trois autres antibiotiques ont une action sur le bacille d'EBERTH : l'Auréomycine, la Streptomycine et la Terramycine.

Mais cette action n'est pas constante. Elle est variable, capricieuse, « sournoise ». On ne peut jamais attendre d'elle de résultats très sûrs.

Par contre, ils représentent des médications d'association de premier ordre. Et c'est là que la Terramycine prend une place importante.

Produit de substitution de réelle valeur dans quelques cas, produit d'association dans les formes malignes, telle est la place de la Terramycine, satellite de la Chloromycétine dans le traitement de la Fièvre Typhoïde.

LE PROBLEME DES PARATYPHOIDES A, B et C.

Il nous faut dire un mot des paratyphoïdes. Bien que nous n'en ayons pas traité à la Terramycine, il nous a semblé intéressant de poser le problème du point de vue purement expérimental.

D'une façon générale les paratyphoïdes résistent au traitement chloromycétinique, ou tout au moins n'y répondent que très imparfaitement.

C'est ce qu'avaient déjà signalé CHRISTIE, MUSSOTO, MONTUSCHI et M. BENHAMOU.

Or, les recherches de sensibilité portant sur :

4 souches de para B
3 souches de para C
et 2 souches de para A

ont donné les résultats suivants, avec les quatre antibiotiques :

	Strepto-mycine	Auréo-mycine	Chloro-mycétine	Terra-mycine
Para B				
1	25	6,2	6,2	1,6
2	25	0,8	3,1	0,8
3	12,5	1,6	1,6	0,8
4	6,1	25	6,2	1,6
Para C				
1	25	12,5	12,5	3,1
2	6,2	6,2	50	3,1
3	0,8	6,2	3,1	12,5
Para A				
1	3,1	6,2	6,2	0,8
2	6,2	25,5	6,2	3,1

Tableau II

Au total, pour les trois paratyphoïdes, on obtiendrait le nombre de souches sensibles à des chiffres compris entre 0,4 et 3,1 gammas indiquées ci-dessous :

Streptomycine : 2
Auréomycine : 2
Chloromycétine : 3
Terramycine : 8

Ce tableau montre l'action plus étendue et plus constante de la Terramycine. La sensibilité des souches aux trois autres antibiotiques est capricieuse, extrêmement variable et éclaire d'un jour nouveau la thérapeutique de ces paratyphoïdes qui « traînent en longueur » malgré un traitement chloromycétinique intensif. *N'y a-t-il pas là une indication majeure d'un traitement associé Terramycine-Chloromycétine ?*

Un large champ d'expérience reste ouvert dans ce domaine, et nous ne pouvons que regretter la rareté relative durant les années 1950-51 des fièvres paratyphoïdes en Afrique du Nord.

A PROPOS DE 28 CAS D'AFFECTIONS PULMONAIRES ET RESPIRATOIRES SUPERIEURES

Nous présentons ici les vingt-huit malades que nous avons traités à la Terramycine pour des types divers de pneumonies et pour des infections des voies respiratoires supérieures.

En nous aidant de la clinique, des examens radiologiques et bactériologiques, nous avons classé ces affections en quatre groupes comprenant chacun :

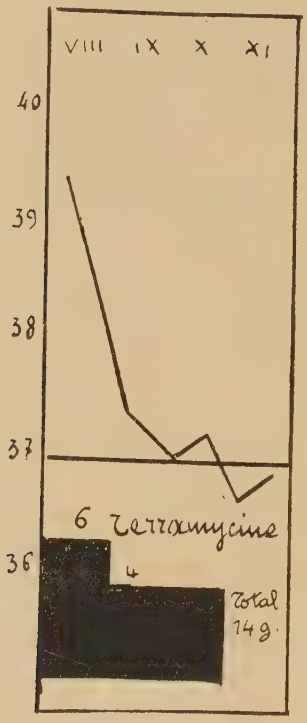
— 6 infections respiratoires supérieures,
— 9 congestions pulmonaires survenues au cours d'une épidémie de grippe,
— 3 pneumonies atypiques,
— 11 pneumonies microbiennes et broncho-pneumonies.

I. — INFECTIONS RESPIRATOIRES SUPERIEURES

Quatre malades étaient atteints de trachéo-bronchites ; un présentait une bronchite aiguë ; le dernier une angine erythémateuse.

Les trois premiers furent traités avec quatre grammes de Terramycine par jour sans dose de charge ; le quatrième reçut, en plus des quatre grammes par jour, une dose de charge de deux grammes ; pour la bronchite aiguë nous avons donné trois grammes par jour sans dose de charge ; enfin le dernier malade ne reçut que deux grammes sans dose de charge.

Les résultats cliniques furent absolument identiques dans tous les cas. L'apyrexie fut complète en une moyenne de trente heures ; chez



Tracheo-bronchite (obs. n° 50)

quatre malades en 24 heures ; chez un malade en 36 heures ; chez le dernier en 48 heures. Or c'est ce dernier malade qui reçut quatre grammes de Terramycine par jour avec dose de charge. Ce fait prouve une fois de plus qu'un « surplus de Terramycine n'entraîne pas de guérison plus rapide ».

Nom	Age	Sexe	Jours de maladie	Température à l'entrée	Apyrexie définitive	Dose totale de Terramycine	Durée du traitement	Gravité de l'affection	Résultats
O.B	76	M.	2°	38°8	36 h.	16 g.	4 j.	M.	Excellent
H.H	23	M.	2°	38°	24 h.	16 g.	4 j.	M.	Excellent
L.L	19	F.	8°	39°2	60 h.	20 g.	4 j.	M.	Bon
C. F	67	M.	8°	39°8	36 h.	22 g.	5 j.	M.	Excellent
B.H	23	F.	15°	38°4	24 h.	16 g.	7 j.	M.	Imprécis
T.Y	20	F.	20°	38°8	48 h.	20 g.	5 j.	M.	Imprécis

S = Sévère — M = Moyenne — L = Légère.

Tableau I

Les résultats dans l'ensemble peuvent être considérés comme bons. Cependant nous devons faire remarquer que, parmi ces six malades, deux seulement furent traités deux jours après le début de la maladie. Les quatre autres furent hospitalisés successivement au 8ème, 9ème, 15ème, et 20ème jour. Seules des observations faites postérieurement à la rédaction de ce travail nous ont permis de conclure d'une façon un peu plus formelle à l'efficacité de la Terramycine dans le traitement de ces affections.

II. — CONGESTIONS PULMONAIRES

Au cours de l'épidémie de grippe qui atteignit en Janvier 1951 une grosse partie de la population algéroise, nous avons utilisé la Terramycine dans quelques cas de complications pulmonaires.

Nous n'apportons pas de preuves formelles en ce qui concerne l'étiologie grippale. Nous n'avons pu à cette époque, du moins pour les cas qui nous intéressent ici, pratiquer de réactions de HIRST. Nous considérerons donc l'affection seule sans préjuger de son étiologie.

Neuf malades furent traités à la Terramycine. Quatre d'entre eux reçurent quatre grammes de produit par jour ; les cinq autres en reçurent deux grammes. Aucun n'eût de dose de charge.

Au moment où ces malades furent hospitalisés, ils présentaient tous, sauf deux, un état général excellent.

Sept d'entre eux furent hospitalisés entre le 8ème et le 13ème jours de la maladie. Le huitième fut traité le 3ème jour, et le dernier le 2ème jour.

Ces deux derniers présentaient un état général altéré, témoin d'une infection grave.

Dans l'ensemble, nous fûmes frappés par la discordance entre la température, oscillant entre

Congestion pulmonaire (obs. n° 38)

39° et 40° et le signes Stethacoustiques et radiologiques très discrets.

Les examens de crachats et de frottis de gorge furent négatifs sauf pour un cas où on put isoler un staphylocoque.

En somme nous avons sept cas de congestion pulmonaire post-grippal évoluant depuis une semaine au minimum, et deux cas de congestion pulmonaire évoluant depuis deux et trois jours ; les premiers cas s'accompagnant d'une symptomatologie frustre ; les deux derniers présentant au contraire tous les signes d'une infection aiguë brutale.

Nos résultats ne furent pas excellents. Si chez quatre de nos malades nous avons obtenu une apyrexie rapide en 24 heures, chez les cinq autres nous avons observé une courbe thermique étalée sur plusieurs jours : dans deux cas l'apyrexie ne survint qu'au bout de quatre jours ; dans un autre cas au bout de cinq jours. Les deux autres cas furent un échec complet de la Terramycine ; l'un de ces deux derniers fut par ailleurs rapidement amélioré par l'Auréomycine.

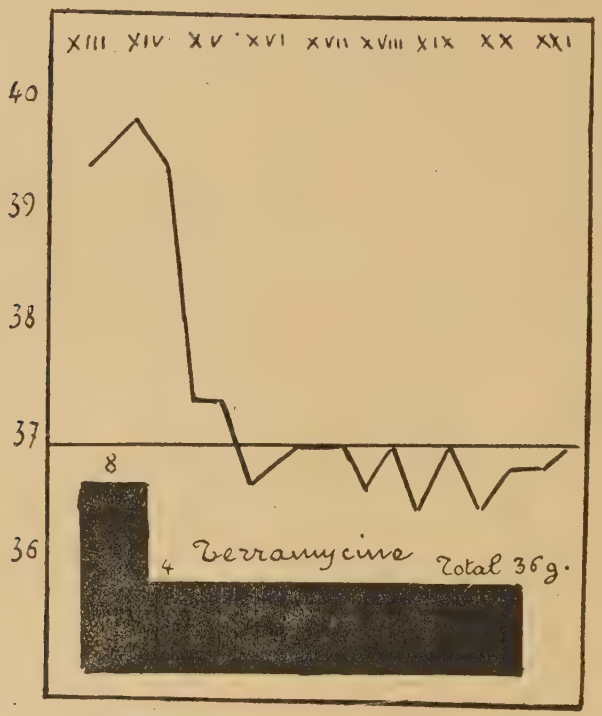
Nous résumons au tableau II les résultats de cet essai thérapeutique qui n'a pas eu les résultats qu'on espérait de lui. C'est cette remarque qui nous a permis de soulever l'hypothèse de pneumopathies grippales ; car, en fait, la Terramycine ne nous a jamais encore donné de résultats très spectaculaires avec les virus.

Nom	Age	Sexe	Jours de maladie	Température à l'entrée	Apyrexie définitive	Dose totale de Terramycine	Durée du traitement	Gravité de l'affection	Résultats
K.M	21	M.	8°	40°	24 h.	12 g.	6 j.	S.	Excellent
L.R	42	M.	7°	38°	24 h.	10 g.	5 j.	L.	Excellent
B.S	21	M.	9°	38°6	12 h.	8 g.	4 j.	L.	Excellent
Z.T	19	M.	10°	39°	4° j.	16 g.	4 j.	L.	Moyen
B.S	33	M.	13°	38°4	5° j.	28 g.	7 j.	L.	Mauvais
S.M	70	F.	7°	39°4		32 g.	8 j.	M.	mauvais (guérison à l'Auréomycine)
M.T	62	F.	3°	40°4	11° j.	16 g.	6 j.	M.	Mauvais
T.P	62	M.	8°	38°8	5° j.	12 g.	6 j.	L.	Mauvais
D.L	54	F.	2°	40°	24 h.	12 g.	4 j.	M.	Excellent

Tableau II

III. — PNEUMONIES ATYPIQUES

Trois pneumonies atypiques primaires furent traitées à la Terramycine. Signalons de suite que les résultats que nous apportons présentent



Pneumonie atypique (obs. n° 47)

un défaut : les trois malades traités étaient respectivement au 5ème, 10ème et 15ème jour d'évolution. Sauf pour le premier cas par conséquent, nous ne pouvons conclure à une action spécifique et radicale de la Terramycine sur la pneumonie atypique primaire.

L'aspect clinique était sensiblement le même dans les trois cas. L'état général était altéré ; le foyer pulmonaire était constitué de petits râles crépitants peu nets, sans souffle caractéristique. L'image radiologique était constituée d'une ombre très peu homogène siégeant au lobe inférieur gauche. Enfin nous avons mis en évidence la présence d'agglutinines froides dans les trois cas.

Les trois malades reçurent quatre grammes de Terramycine par jour. Chez deux malades l'apyrexie fut complète en 21 h., chez le troisième, après une première chute thermique au 3ème jour, la température remonta pour ne chuter définitivement qu'au 8ème jour. Malgré le traitement tardif de deux de ces trois malades et un échec relatif pour le troisième, il faut admettre cependant une action certaine de la Terramycine sur l'évolution de ces pneumonies atypiques.

Nom	Age	Sexe	Jours de maladie	Température à l'entrée	Apyrexie définitive	Dose totale de Terramycine	Durée du traitement	Gravité de l'affection	Résultats
D.A	22	M.	10°	38°2	24 h.	12 g.	3 j.	L.	Moyen
K.F	57	M.	5°	40°	8° j.	48 g.	12 j.	S.	Moyen
A.M	58	F.	15°	39°4	24 h.	28 g.	7 j.	M.	Moyen

Tableau III

Nous manquons évidemment de cas pour conclure d'une façon définitive. Cependant nous croyons que la Terramycine doit avoir une action égale sinon plus grande encore que l'Auréomycine dans le traitement des pneumonies atypiques primaires.

IV. — PNEUMONIES et BRONCHO-PNEUMONIES

Nous avons traité à la Terramycine 8 pneumonies et 3 broncho-pneumonies.

Nous rapportons, à la fin, nos observations dans lesquelles nous résumons les différents tests du diagnostic.

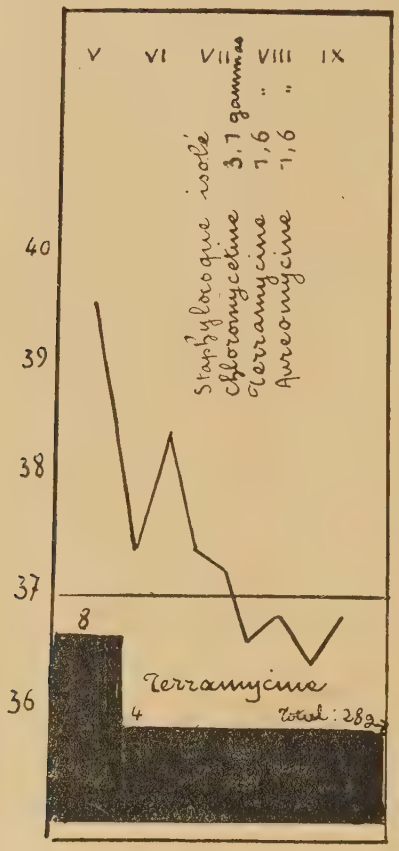
Dans tous les cas, les images radiologiques furent caractéristiques. Des examens de crachats et de frottis de gorge furent faits chez tous les malades ; cinq révélèrent la présence de staphylocoques, et deux de pneumocoques.

Comme pour les cas précédents, il faut tenir compte dans nos observations de l'espace de temps écoulé entre le début de l'affection et le début du traitement. Parmi nos onze malades, quatre furent hospitalisés respectivement au 10ème, 11ème, 13ème et 25ème jour de la maladie.

Il est difficile de tenir compte de ces quatre cas pour nous faire une idée de l'action de la Terramycine sur ce groupe d'affections. Evidemment ces observations augmenteraient beaucoup notre pourcentage de succès, mais n'apporteraient aucune preuve valable de l'efficacité du médicament.

Tous les autres malades, soit sept en tout, furent traités beaucoup plus tôt après le début de la maladie.

Quatre d'entre eux réalisaient des formes

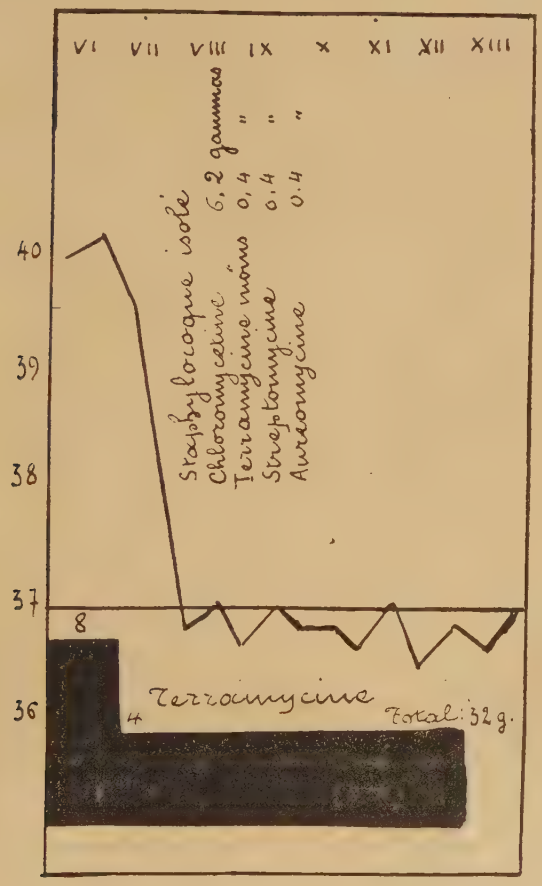


Broncho-Pneumonie (obs. n° 35)

sévères d'une pneumonie aiguë. Les trois autres étaient des formes plus banales.

Dans tous les cas la chute thermique se pro-

duisit dans les 36 heures qui suivaient l'administration de la Terramycine. L'état général s'améliorait très vite ; les signes stéthacoustiques dis-



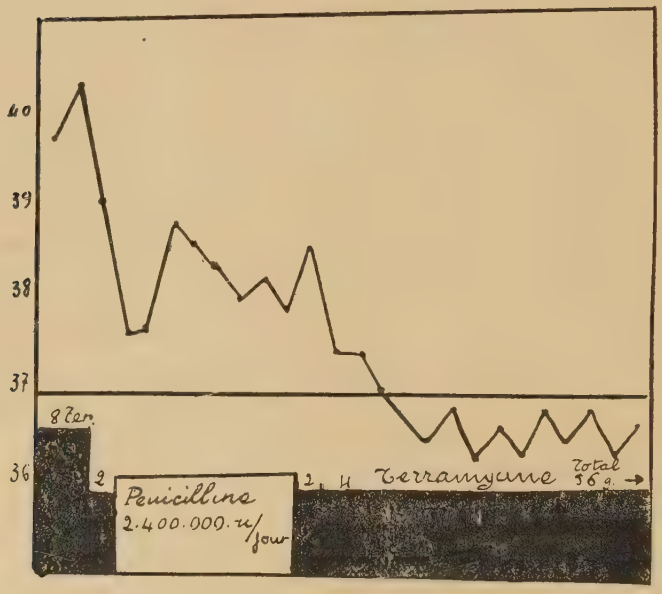
Pneumonie à Staphylocoques (obs. n° 31)

parurent rapidement après l'apyrexie, et les images radiologiques se nettoyaient en une moyenne de 10 jours après le début du traitement.

L'emploi de la Terramycine fut donc un succès dans le traitement de ces pneumonies.

Nous avons employé des doses systématiques de 4 grammes par jour avec une dose de charge. Cependant, deux cas, où nous avons donné trois grammes sans dose de charge évoluèrent aussi spectaculairement que les autres.

Une mention toute spéciale doit être accordée



à l'une de nos observations. Elle concerne l'observation n° 27. Il s'agit d'un malade hospitalisé la nuit, et qui présentait une température à 40°4. Après examen radioscopique, ce malade reçut une dose de charge de 4 grs. de Terramycine, suivie de 1 gr. toutes les six heures. Or dans la nuit suivante nous manquions de Terramycine. La tem-

pérature était tombée à 37°6 à 6 heures du soir, et nous avions poursuivi notre traitement avec 300.000 U. de Pénicilline toutes les 3 heures. La température remonta immédiatement pour osciller entre 37°8 et 38°8 pendant les quatre jours du traitement à la Pénicilline. Le cinquième jour le malade put être remis à la Terramycine, et l'apyrexie fut définitive dès le lendemain.

Nous donnons ci-dessus l'évolution thermique de cette pneumonie à staphylocoque.

En résumé, les résultats de la Terramycinothérapie nous paraissent assez imprécis en ce qui concerne nos trois cas de pneumonies atypiques et nos 9 cas de congestions pulmonaires post grippales ; ils sont au contraire excellents en ce qui concerne les pneumonies bactériennes et les infections des voies respiratoires supérieures.

Sans vouloir affirmer la réalité d'une étiologie virale de nos congestions pulmonaires, nous pouvons cependant, si nous voulons faire un bilan, considérer que la Terramycine a une action indéniable, rapide et spectaculaire sur les infections pulmonaires et respiratoires supérieures. En ce qui concerne la question des affections à virus, nous sommes obligés d'être plus prudents, car nous n'avons pas traité suffisamment de cas, et le peu que nous ayons pu traiter est loin d'être concluant.

Nom	Age	Sexe	Jours de maladie	Température à l'entrée	Apyrexie définitive	Dose totale de Terramycine	Durée du traitement	Affection	Gravité de l'affection	Germes	Résultats
A.B	40	M.	5°	39°	36 h.	18 g.	4 j.	Pn	M.	Staph.	Excellent
M.A	37	M.	3°	40°2	24 h.	24 g.	6 j.	Pn	S.	Staph.	Excellent
Z.A	20	M.	3°	40°6	36 h.	20 g.	5 j.	Pn	S.	Staph.	Excellent
K.B	30	M.	5°	40°	36 h.	32 g.	7 j.	Pn	M.	Staph.	Excellent
M.M	28	M.	5°	38°	36 h.	46 g.	11 j.	Pn	M.	Staph.	Excellent
O.Z	50	F.	6°	39°	36 h.	36 g.	8 j.	Pn	M.	Staph.	Imprécis
M.H	35	F.	12°	39°2	36 h.	40 g.	10 j.	Pn	M.	Pneumo	Imprécis
B.L	55	M.	12°	39°4	36 h.	28 g.	6 j.	B. Pn	M.	Pneumo	Excellent
M.M	56	M.	5°	39°	4 j.	20 g.	5 j.	B. Pn	L.	Pneumo	Imprécis
P.F	79	M.	25°	38°6	36 h.	40 g.	10 j.	B. Pn	L.	Pneumo	Bon

Tableau IV

A PROPOS DE 16 INFECTIONS DU TRACTUS URINAIRE

Nous avons réuni seize observations concernant des infections diverses des voies urinaires.

De nombreux travaux à ce sujet sont actuellement en cours à l'Hôpital d'El-Kettar, et feront l'objet de communications ultérieures.

Parmi ces seize malades, treize ont été traités pour Uréthrite gonococcique, deux pour Pyelonephrite et un pour Uréthrite Staphylococcique.

Les treize malades atteints d'Uréthrite gonococcique ont été traités avec 1 gr. 50 de Terramycine en 3 prises, à raison de 0 g. 50 toutes les six heures.

Les deux autres reçurent deux grammes du produit par jour pendant quatorze jours, à raison de 0,50 gr. toutes les six heures.

Quant au dernier, il reçut en tout 2,50 grs. en 5 prises, à raison de 0,50 gr. toutes les six heures.

Dans l'ensemble les résultats furent jugés bons. Sur les treize cas d'Uréthrite gonococcique, 9 furent guéris en une moyenne de 20 heures. Les trois autres présentèrent à nouveau un écoulement, où le germe fut retrouvé, 3 jours après la fin du traitement. Toutes les deux heures une série de lames fut faite pour tous ces malades. Nous avons pu ainsi constater la disparition très rapide du gonocoque en 6 à 8 heures environ.

Le malade hospitalisé pour « Uréthrite à Staphylocoque », avait déjà été traité une fois par la Pénicilline, une semaine auparavant. Après un contrôle bactériologique, on a donné de la Terramycine « per os » à raison de 0 g. 50 toutes les six heures. Le traitement a duré en tout trente heures.

A la 24ème heure les staphycocoques avaient complètement disparu.

Les deux derniers malades étaient des cas beaucoup plus complexes. Tous les deux furent hospitalisés à l'Hôpital d'El-Kettar pour « Pyelonephrites ».

L'un d'eux avait été opéré deux mois auparavant d'un adénome prostatique. Un mois après il présentait un abcès qui avait rouvert la plaie de l'Adenomectomie. Cette fistule fut successivement traitée par la Pénicilline et la Streptomycine sans aucun succès. Par ailleurs le malade était très asthénié et présentait de légers fébricules transitoires. Un examen d'urine révèle la présence d'Enterocoque, de Colibacille, de Staphylocoque et d'un Proteus Vulgaris.

Ces germes, testés, on constate une très grande résistance vis-à-vis des antibiotiques : Pénicilline, Streptomycine, Auréomycine : plus de 100 gammas ; Terramycine : 50 gammas ; Chloromycétine : 25 gammas. A cause de ce que nous savions de la haute concentration de la Terramycine dans les urines, nous entreprenons, malgré ces résultats peu encourageants, un traitement à la Terramycine à raison de 0,50 gr. toutes les 6 heures. Le traitement a duré quatorze jours.

Le malade est alors nettement amélioré. Un examen d'urine montre la disparition de tous les germes, sauf du Proteus. Une épreuve de sensibilité donne les résultats suivante :

Auréomycine : 100 gammas
Terramycine : 100 gammas
Streptomycine : 100 gammas
Chloromycétine : 100 gammas.

Mais l'étude des synergies sur rondelles, mon-

tre une synergie importante de deux de ces antibiotiques : Chloromycétine et Auréomycine. Le traitement a été commencé ; malheureusement le malade est parti et nous n'en avons plus jamais eu de nouvelles.

La seconde malade opérée deux mois et demi auparavant pour une fistule vésico-vaginale, présente deux mois après une pyurie abontante. D'abord traitée par la Pénicilline, puis par la Streptomycine, et enfin par l'Auréomycine, cette malade ne présente aucune amélioration. Si bien qu'un examen d'urine pratiqué à son entrée, à l'Hôpital d'El-Kettar a montré la présence d'Enterocoque, de Staphylocoque et d'un Proteus Morgani.

Une épreuve de sensibilité de germes donne les résultats suivants :

Pénicilline : 100 gammas
Streptomycine : 100 gammas
Auréomycine : 3,1 gammas
Chloromycétine : 3,1 gammas
Terramycine : 1,6 gammas

On donne alors de la Terramycine à raison de 0,50 gr.toutes les six heures. Le traitement est étalé sur douze jours.

A ce moment un nouvel examen révèle la disparition de tous les germes sauf du Proteus.

On teste alors la sensibilité de ce germe et on obtient les résultats suivans :

Auréomycine : 25 gammas
Chloromycétine : 12,5 gammas
Terramycine : 100 gammas
Streptomycine : 0,8 gammas

Or, l'étude de la synergie révèle que la meilleure association est l'association Chloromycétine Streptomycine.

On commence alors le traitement et quatorze jours après, on constate la disparition du Proteus dans les urines.

Nous n'avons pu conserver cette malade qui a été hospitalisée dans un service d'urologie.

Ces deux observations présentent, à notre avis, un intérêt capital. Elles démontrent, surtout en ce qui concerne les suppurations urinaires « traînantes », l'importance qu'il y a *à ne traiter que le germe et non la maladie.* Nous avons traité dans un premier temps un ensemble de germes sensibles à la Terramycine. Un examen de contrôle nous apprend dans un second temps que le seul germe restant n'est plus sensible à cet antibiotique, mais à une association chloromycétine-streptomycine. *Quel examen clinique pourrait aboutir à une indication aussi précise d'un médicament ?*

Il n'est qu'à regarder les échecs successifs obtenus avec une antibiothérapie non contrôlée, pour comprendre l'intérêt du laboratoire dans la conduite de l'Antibiothérapie soit dans un sens de substitution soit dans un sens d'association.

Ces constatations à propos de deux cas d'infection des voies urinaires nous amènent tout naturellement à étudier la place de la Terramycine, dans la Polyantibiothérapie.

Quatrième Partie

La Terramycine
Nouvel élément de
L'Antibiothérapie associée

I. — *La nécessité d'une Polyantibiothérapie*

Lorsque nous avons étudié le spectre antibactérien de la Terramycine, nous avons conclu en disant que cet antibiotique était, avec l'Auréomycine, l'un des plus polyvalents que nous possédions.

Cependant les faits cliniques se sont montrés beaucoup moins affirmatifs que les données du laboratoire.

Tout au long des observations que nous avons présentées, nous avons rencontré des cas qui, sans raison apparente, résistaient au traitement alors que d'autres, très nombreux avaient auparavant cédé très rapidement.

Si nous parcourons brièvement l'ensemble des résultats cliniques obtenus avec tous les autres antibiotiques, nous sommes frappés de constater la fréquence avec laquelle un même germe répondant parfaitement jusque là à « son » antibiotique « spécifique », va brusquement présenter une résistance particulière vis-à-vis de cet antibiotique, et cela sur plusieurs cas, suivant la loi des séries.

C'est le fait de la Chloromycétine qui, même sur des formes communes de fièvres Typhoïdes, est, dans certains cas, absolument inactive, comme le montre, dans quelques exemples M. SORREL dans sa thèse d'Alger.

C'est le fait de la Pénicilline qui, malgré de fortes doses, n'améliore pas une scepticemie à staphylocoque ; ou encore de l'Auréomycine inactive cliniquement sur de nombreuses infections urinaires à colibacilles ; c'est enfin le fait de la Terramycine qui agit mal ou pas du tout sur certaines fièvres Typhoïdes communes, sur une urétrhite gonococcique, ou sur un staphylocoque urinaire.

Ces différentes observations ont été développées, au moment de l'étude de ces affections dans leur chapitre respectif.

Nous pouvons multiplier les exemples à l'infini de ces maladies infectieuses où le praticien constate, après une longue série de succès, un échec de la thérapeutique habituelle et classique.

L'interprétation de ces faits, et *l'indication d'une antibiothérapie de substitution est d'autant plus difficile à poser que très souvent le germe se montre in vitro très sensible à l'antibiotique inactif cliniquement.*

C'est là le point faible où viennent se heur-

ter l'expérience clinique et les tests du laboratoire. C'est à ce stade que le bactériologiste vérifiera plusieurs fois de suite la sensibilité du germe, et que le clinicien, se basant sur ces résultats s'acharnera à lutter sans succès avec l'Antibiotique « de choix » ; à moins que, devant ces échecs répétés, on ne soit amené à essayer successivement ou simultanément d'abord deux, puis trois, voire quatre antibiotiques différents. Quelquefois le hasard fait obtenir une guérison rapide. Souvent l'échec reste total.

Ce sont ces limites et ces échecs qui ont conduit à l'antibiothérapie associée. Non plus à une *Polyantibiothérapie* de hasard où il s'agit de composer rapidement un « cocktail d'antibiotiques », mais une Polyantibiathérapie judicieuse dûment *établie, contrôlée et étalonnée par le laboratoire.*

II. — *Les différentes combinaisons de la Polyantibiathérapie*

C'est ainsi que l'on a vu s'appliquer les combinaisons suivantes :

— Association de deux ou plusieures sulfamides, aboutissant à la Tetrasulfamidothérapie.

— Association d'un antibiotique fungique et d'une sulfamide, trouvant sa justification dans le traitement des Méningococcies, des Brucelloses ou du Choléra.

— Association de deux ou plusieurs Antibiotiques fungiques qui s'est imposée dans le traitement de certaines affections lentement évolutives ou particulièrement rebelles à un Antibiotique unique : Endorcardites malignes, infections du

tractus urinaire, pneumopathies polymicrobiennes etc...

Sous la direction de M. le Professeur BENHAMOU, et avec l'aide de M. SORREL, Chef du laboratoire d'El-Kettar, nous avons pu étudier l'action de cette thérapeutique associée chez quelques-uns de nos malades non améliorés par la seule Terramycinothérapie. Nous donnerons les observations à la fin de notre chapitre.

III. — *Les Moyens d'étude*

Ainsi que l'a dit M. SORREL, les associations d'Antibiotiques n'ont d'abord produit que des « reflexes thérapeutiques ». Mais il a été par la suite logique de reprendre ces observations purement cliniques sur un plan expérimental, afin de vérifier :

— En dehors d'un effet de masse, l'existence d'une synergie vraie entre certains antibiotiques,

— et la possibilité d'un antagonisme entre ces mêmes Antibiotiques.

Ainsi on pourra mettre au point une méthode simple et pratique, fournissant au clinicien le maximum de renseignements dans les délais les plus brefs.

Les méthodes employées sont de deux sortes :

— la méthode de diffusion

— la méthode de dilution

Nous ne décrirons pas ces techniques dans le détail. Nous signalons simplement le principe de la méthode de BONDI ; celui de la méthode de dilution a déjà été exposé dans ses grandes lignes au chapitre de l'Expérimentation.

La méthode de diffusion consiste à déposer

des rondelles de papier filtre imbibées de différentes solutions d'antitibiotiques sur une plaque de gelose ensemencée avec le germe étudié, puis à mesurer la zone d'inhibition observée après un temps d'incubation bien défini.

Cette méthode exige l'emploi de fortes concentrations ; des solutions de 1.000 gammas/cc. ont été utilisées. Dans chaque boîte de PETRI, on a donc déposé trois disques par exemple, imprégnés :

— le premier d'une solution à 1000 gammas de l'antibiotique A

— le second d'une solution à 1000 gammas de l'antibiotique B

— le troisième d'une solution à 500+500 gammas de A et de B.

Il faut tenir compte du fait qu'en faisant un mélange de deux antibiotiques d'activié inégale, on risque de diluer l'antibiotique le plus actif avec l'antibiotique le moins actif. Il faut par conséquent déterminer une activité théorique moyenne représentée par la demi-somme des activités réciproques de chaque antibiotique employé à l'état pur.

C'est cette activité théorique moyenne qui nous servira de base pour apprécier :

1°. — L'effet synergique, supérieur à l'activité théorique moyenne

2° — L'effet indifférent, égal à l'activité théorique moyenne

3° — L'effet antagoniste, inférieur à l'activité théorique moyenne.

IV. — *Les Résultats*

Ils sont indiqués au tableau I et portent sur 20 souches différentes de bacilles d'EBERTH.

Dans la première colonne sont indiquées les différentes associations étudiées ; dans les suivantes sont indiqués successivement les nombres de synergie, d'action indifférente et d'antagonisme constatés.

Associations	Synergie	Effet nul	Antagonisme
Chloro-Auréo	18	2	0
Terra-Chloro.	15	5	0
Terra-Penic.	10	9	1
Chloro-Strepto.	14	5	1

Tableau I

Au tableau II nous groupons des résultats obtenus avec 10 souches différentes par la méthode des dilutions.

Associations	Synergie	Effet nul	Antagonisme
Chloro-Auréo	3	7	0
Terra-Chloro.	8	2	0
Terra-Penic.	3	6	1
Terra-Strepto.	4	6	0

Tableau II

Le tableau III montre les résultats d'Association de la Terramycine avec quatre antibiotiques pour 9 souches de Staphylocoques.

Associations	Synergie	Effet nul	Antagonisme
Terra-Chloro.	2	6	1
Terra-Auréo.	3	3	3
Terra-Strepto.	1	2	2
Terra-Penic.	1	7	1

Tableau III

Le tableau IV donne les résultats pour 5 souches d'Enterocoques.

Associations	Synergie	Effet nul	Antagonisme
Terra-Auréo.	3	2	
Terra-Chloro.		5	
Chloro-Pénicil.	1	4	
Chloro-Strepto.	2	3	

Tableau IV

Le tableau V donne les résultats de 2 souches de Colibacilles.

Associations	Synergie	Effet nul	Antagonisme
Terra-Chloro		2	
Terra-Auréo.		2	
Terra-Strepto.	1		1
Chloro-Pénicil.		1	1

Tableau V

V. — *Les conclusions*

Certes, il ne faut pas afficher un optimisme exagéré en ce qui concerne l'association des Antibiotiques ; il faut surtout insister sur le fait qu'elle ne doit être de toute façon établie que par le Laboratoire. Car, si l'on considère les résultats donnés dans les tableaux précédents, on constate que, si dans certains cas il existe une Synergie entre deux antibiotiques, il existe aussi des Antagonismes.

On conçoit alors tout l'intérêt pratique qu'of-

fre cette étude ; et nous en avons donné la preuve tout au long de notre étude clinique.

L'Antibiothérapie considérée du seul point de vue clinique pure a, certes, apporté des modifications importantes dans l'évolution et le prognostique de nombreuses maladies infectieuses.

Mais l'Antibiothérapie contrôlée par des méthodes biologiques simples a amélioré les statistiques de guérison ; et surtout elle a cré une thérapeutique toute nouvelle : la Polyantibiothérapie.

Un Antibiotique dont on se sert « parce qu'il a fait ses preuves » donne des résultats soumis aux seules lois du hasard.

L'Antibiotique est une arme efficace entre les mains du Praticien, à condition qu'elle soit « préparée et expérimentée » par le Bactériologiste.

Ainsi notre étude sur la Terramycine est quelque peu sortie des limites que nous nous étions tracées.

Mais, et c'est sur une réflexion de notre Maître, M. le Professeur BENHAMOU, que nous voulons terminer ce travail : « l'Antibiothérapie doit être réalisée par le Clinicien assisté du Bactériologiste, au lit même du malade ».

C'est bien cette union qui a provoqué, grâce à la Polyantibiothérapie moderne, de tels bouleversements dans l'évolution classique d'un grand nombre de maladie infectieuses.

APPENDICE

L'étendue du spectre de la Terramycine amène le Clinicien à rechercher chaque jour d'avantage l'action de cet antibiotique sur tous les germes, qu'il s'agisse de bactéries ou de virus.

C'est ainsi qu'à l'hôpital d'El-Kettar nous avons, depuis l'impression de cette thèse, vérifié l'action de la Terramycine sur un grand nombre de maladies infectieuses. Ce travail, actuellement en cours sous la direction de M. le Professeur BENHAMOU, et de ses collaborateurs, ainsi que les nombreux travaux réalisés en France et à l'Etranger, donneront à la Terramycine la place définitive qu'elle doit occuper dans l'Antibiothérapie.

Nous ne ferons que citer, en les groupant, les différentes maladies infectieuses qui, traitées à la Terramycine, semblent devoir répondre très favorablement à ce traitement.

A. — MALADIES INFECTIEUSES BACTERIENNES

1°. — *Infections à Streptocoques.* — MM. A. RAVINA, R. CLAISSE et H. CHIMENE ont déjà présenté deux Endocardites d'Ossler améliorées

par la Terramycine (S.M.H.P. du 6 Avril 1951). MM. BILLIOTET et EZZANO présentèrent un cas d'Endocardite à Enterocoque guéri à la Terramycine.

M. R. RAYNAUD traite actuellement dans son service deux cas d'Endocardite infectieuse subaiguë. Le traitement n'étant pas encore terminé, nous ne pouvons encore conclure définitivement.

— L'hémoculture est restée négative dans les deux cas.

— Les traitements antérieurs :

Pénicilline : 243 millions d'U. en tout, réparties sur 80 jours,

Streptomycine associée : 1,50 gr. par jour pendant 40 jours,

— n'ont pas modifié la température.

— Traitement à la Terramycine : 4 gr. par jour. Dans les deux cas, l'apyrexie a été complète en 6 à 7 jours.

— Le premier malade en est à son 40ème jour de traitement ; le second, à son 45ème.

Il semble bien, sans que l'on puisse encore rien affirmer de définitif,que la Terramycine, là l'association Pénicilline-Streptomycine a échoué, ait agit très favorablement sur ces deux endocardites dont la température est revenue à la normale en quelques jours.

2°. — *Infections à Staphylocoques.* — M. PERI traite actuellement dans son service deux osteomyélites du maxillaire inférieur chez des indigènes. Formes graves et très mutilantes, elles avaient commencé à être traitées par :

Pénicilline :
18 millions répartis en 18 jours pour l'un,
54 millions répartis en 54 jours pour le second.

Tetrasulfamides :
2 c. par jour pendant 13 jours pour le premier,
16 c. par jour pendant 40 jours pour le second.

Auréomycine : 2 gr. par jour pendant 8 jours pour le premier,

1 gr. par jour pendant 10 jours pour le second.

Aucune amélioration nette n'a été constatée à la suite de ce traitement.

On institue alors un traitement à la Terramycine. On a donné :

dans le premier cas 2,50 gr. par jour pendant 63 jours,

dans le second cas 2,50 gr. par jour pendant 83 jours.

Ces deux malades sont encore en traitement. Nous ne voulons rien encore affirmer de définitif, mais il nous semble que les résultats obtenus, tant du point de vue local que général, sont déjà très spectaculaires, surtout étant donné l'inefficacité des traitements précédents.

3°. — *Infections à Haemophylus Pertussis.* — Plusieurs cas de Coqueluche sont actuellement en cours de traitement à l'hôpital l'El-Kettar. Il s'agit de formes bénignes pour la plupart. La Terramycine semble agir d'une façon très rapide sur ce groupe d'affections. Il faut signaler l'action abortive très rapide de l'antibiotique sur les quintes.

Une méningite à Pertussis a été guérie rapidement par l'association Auréo-Terramycine. Malheureusement le germe n'a pu être isolé.

B. — RICKETTSIES

A cheval entre les bactéries et les virus, les Rickettsies, déjà sensibles à l'Auréomycine et la Chloromycétine, sont également très sensibles à la Terramycine.

1°. — *Typhus.* — Un cas de Typhus confirmé par les examens de laboratoire (sero X19 : 1/400°) a été traité par l'association Chloro-Terramycine. La température est tombée de 40° à 37° en 72 heures. Il est difficile de juger sur ce seul cas, mais il semble bien que l'association Chloromycétine-Terramycine représente un traitement spécifique de ce groupe d'affections.

2°. — *Fièvre Boutonneuse.* Deux cas sont actuellement en traitement à l'hôpital d'El-Kettar. Le premier est douteux (nous n'avons pas de confirmation du diagnostic par le laboratoire) ; le second a un séro-diagnostic OX2 positif au 1/200°. Les deux cas ont répondu parfaitement bien à la Terramycine (apyréxie en 36 heures).

C. — VIRUS

Nous avons, par ailleurs, signalé que la Terramycine ne nous paraissait pas être un médicament spécifique des affections virales. Cependant, nous avons déjà observé des améliorations symptomatiques rapides à propos des Pneumonies atypiques.

Actuellement, à l'hôpital d'El-Kettar, nous traitons un Zona thoraco-brachial à la Terramycine.

L'Auréomycine a une action certaine sur le

Zona, ainsi qu'il l'a été observé dans quelques observations de la Soc. Med. des Hop. de Paris et d'Alger.

La Terramycine nous parait être aussi active. La chute thermique fut obtenue en 36 heures. L'amélioration a été très nette et très rapide. Nous ne pouvons pas pour le moment juger d'une façon plus précise.

CONCLUSION

Il est encore trop tôt pour affirmer :

— quels sont tous les germes sensibles cliniquement à la Terramycine,

— et si la Terramycine a une action supérieure aux autres antibiotiques dans tel ou tel cas.

D'autres observations sont encore nécessaires. Dans le service du Professeur BENHAMOU, ainsi que dans les différents services de l'hôpital de Mustapha, nos camarades continuent ce travail. C'est la somme de leurs conclusions, et de celles qui seront faites en France et à l'Etranger, qui répondra aux deux questions posées plus haut.

OBSERVATIONS 1 à 14

AMIBIASE INTESTINALE

Voici, résumées, nos 14 observations d'amibiases intestinales traitées à la Terramycine. Nous avons, pour chaque cas, condensé dans un tableau l'évolution des principaux symptômes de l'amibiase, l'évolution des résultats des deux examens spécifiques : recherche d'amibes dans les selles et rectoscopie, la courbe du poids, et enfin une note concernant la réponse de la maladie à la Terramycinothérapie. Précisons qu'un échec complet sur 14 cas a été noté.

OBSERVATION N° 1

JAN.... Georges, âgé de 23 ans, rapatrié d'Indochine, est hospitalisé à l'hôpital militaire Maillot le 13 Février 1951, pour :

— Amibiase intestinale chronique à sa huitième rechute.

ANTECEDENTS :

— Amibiase de première atteinte en Mai 1950. A reçu une dose totale de 64 ctg. d'Emetine et 5 gr. de Roquessine.

— Première rechute en Juillet 1950. Nouveau traitement Emetinien ; dose totale : 66 ctg.

— Deuxième rechute en Août de la même année. Reçoit 2,50 grs de Roquessine et 0,75 gr. de Stovarsol pendant 4 jours.

— Troisième rechute le 1er Octobre. Nouveau traitement à l'Emetine : 64 ctg., associé à 4 gr. de Storvarsol et à 5 gr. de Roquessine.

— Quatrième rechute le 1er Novembre, avec 14 selles sanglantes par jour. On établit un premier traitement avec : Ganidan, lavements de Mixiod, Direxiode (10 c. pendant 20 jours), et Benzonaphtol.

— Echec du traitement. Fin Novembre est institué un traitement à la Roquessine ; on associe une cure d'Adiazine et du sérum antidysentérique.

— Aucune amélioration. Le malade est de plus en plus asthénié. L'amaigrissement est très important. On institue un traitement Ganidan + Pénicilline et pâte de Ravaut.

— Sur le navire hôpital *Chantilly*, durant son rapatriement, le malade est mis à l'Aureomycine (2 gr. par jour pendant 10 jours).

Une légère amélioration est constatée, mais quand le malade est hospitalisé à l'hôpital Maillot, il présente de nouveau 8 selles par jour, et son état général est assez précaire.

TRAITEMENT PAR LA TERRAMYCINE. — Avant traitement un examen de selles pratiqué ne montre pas la présence d'amibes dysentériques, mais de quelques kystes.

Par contre un examen rectoscopique révèle la présence d'ulcérations en « coups d'ongle » typiques, sur une muqueuse congestive.

On ordonne une Terramycinothérapie à raison de trois gr. par jour ; le traitement est étalé sur 15 jours.

Les premiers résultats cliniques sont observés au 5ème jour du traitement : le nombre de selles est passé de 10 à 4 ; le sang et les glaires ont complètement disparu.

Au 10ème jour du traitement, les examens de selles sont négatifs, et le resteront par la suite ; quant à la muqueuse rectale, elle est absolument saine, toute trace des ulcérations précédemment décrites ayant complètement disparu.

L'état général s'est amélioré très rapidement, et le poids qui était primitivement de 63 kg. 500 est passé à 66 kg. au 3ème jour de l'hospitalisation.

EN RESUME. — Cas de dysenterie chronique à poussées paroxystiques fréquentes, traité depuis plus d'un an à toutes les médications antiamibiennes classiques et modernes, avec pas ou très peu d'amélioration. Un état général touché ; Un amaigrissement important.

Amélioration spectaculaire immédiate sous l'effet de la Terramycinothérapie.

Durée du traitement : 15 jours. Dose totale de Terramycine : 50 grs.

Aucun accident n'a été observé, sinon quelques nausées passagères le premier jour du traitement.

Malade actuellement à son 50ème jour d'hospitalisation.

Nombre de jours de traitements	1	2	3	5	10	15	20	30
Nombre de selles par jour	10	7	5	4	1	1	1	1
Caractères macroscopiques des selles	G.+S.	G.+S.	G.+S.	P.	N.	N.	N.	N.
Amibes dysentériques	K. +++				O		O	O
Rectoscopies	+				N.		N.	N.
Courbe du Poids	63 k. 500				64 k.		65 k. 500	66 k.

OBSERVATION N° 2

ROM.... Sauveur, âgé de 22 ans, rapatrié d'Indochine, est hospitalisé à l'hôpital Maillot le 11 Février 1951 pour :

— Rechute d'Amibiase intestinale rebelle à toute thérapeutique.

ANTECEDENTS :

— Amibiase de première atteinte le 1er Juin 1950, traitée par une dose totale de 56 ctg. d'Emetine et de 5 gr. de Roquessine.

— Sort de l'hôpital de Moncay au mois d'Août, après ce traitement. Première rechute au mois de Septembre de la même année, traitée par Direxiode (10 c. pendant 20 jours).

— Aucun résultat, même immédiat. D'Octobre à Novembre on institue un traitement Ganidan-Pénicilline, qui aboutit au même échec.

— Enfin en Décembre 1950, hospitalisé à l'hôpital de Gia-Duih, il reçoit une deuxième cure d'Emetine.

— Mais fin Décembre, le malade présente toujours des selles sanglantes, qui contiennent encore des kystes amibiens.

L'état général est très mauvais ; il est rapatrié sur le navire hôpital *Chantilly* le 14 Janvier 1951.

— Sur le navire hôpital une mise au point est faite :

10 selles sanglantes par jour.
Très violentes douleurs caecales et sigmoïdes.
Présence d'amibes dysentériques dans les selles.
Très mauvais état général. Poids : 53 kg.

On institue alors un traitement à l'Aureomycine à raison de trois gr. par jour pendant 12 jours.

Amélioration spectaculaire en fin de traitement :
1 selle par jour,
Disparition des amibes et des kystes,
Etat général satisfaisant. Poids : 56 kg. 500.
Reprise de l'appétit.

— Mais dix jours après exactement : Rechute, avec 10 selles par jour, glaireuses et sanglantes, vives douleurs de la région caecale.

— Le 11 Février 1951, le malade est hospitalisé à l'hôpital militaire Maillot. On commence un traitement Emetinien (48 cg. en tout). Echec complet de cette thérapeutique ; aucune amélioration clinique.

TRAITEMENT PAR LA TERRAMYCINE. — Avant traitement un examen de selles révèle la présense d'amibes dysentériques, malgré les traitements institués auparavant.

Un examen rectoscopique montre une muqueuse œdematiée, très inflammatoire, présentant de très nombreuses ulcérations caractéristiques.

On commence alors un traitement à la Terramycine, à raison de trois gr. par jour, précédé d'une dose de charge de 4 gr. Le traitement est étalé sur 15 jours.

Les premiers résultats cliniques sont observés au 5ème jour du traitement ; le malade n'a plus qu'une selle par jour normale ; l'appétit est revenu.

Au 10ème jour du traitement, il n'y a plus d'amibes dans les selles.

Au 15ème jour, l'examen rectoscopique ne révèle plus rien d'anormal.

L'état général s'améliore de plus en plus, et le poids qui était de 56 kg. 500, est actuellement de 58 kg.

EN RESUME. — Cas d'amibiase intestinale contractée en Indochine, datant de 9 mois 1-2, traitée aux différents antiamibiens connus, et rebelle à toute thérapeutique.

Amélioration immédiate spectaculaire sous l'effet de la Terramycine.

Durée du traitement : 15 jours. Dose totale de Terramycine : 50 gr.

Aucun accident d'intolérance n'a été observé, excepté le premier jour : un seul vomissement à la suite de la prise de charge.

Malade actuellement à son 59ème jour d'hospitalisation.

Nombre de jours de traitements	1	2	3	5	10	15	20	30	40
Nombre de selles par jour	5	3	3	1	1	1	1	1	1
Caractères macroscopiques des selles	G.+S.	S.	S.	P.	N.	P.	N.	N.	N.
Amibes dysentériques	A +++				O			O	O
Rectoscopies	+					N.		N.	
Courbe du Poids	56 k. 500				57 k. 500		57 k. 500	57 k. 500	58 k.

OBSERVATION N° 3

BEN... Henri, âgé de 21 ans 1-2, militaire stationné en Algérie (Alger), est hospitalisé à l'hôpital Maillot le 20 Février 1951 pour :

— Rechute d'Amibiase intestinale déjà traitée il y a un mois.

ANTECEDENTS :

— En 1949, Amibiase intestinale de première infestation verifiée par le laboratoire et la rectoscopie, et traitée avec succès par l'Emetine (64 cg. en tout).

— En Janvier 1951, il y a un mois environ, syndrome dysenteriforme avec 3 selles par jour liquides et sanglantes. Traitement par Ganidan. Cessation des symptômes. Mais depuis quelques jours, nouvelles poussées aiguës :

9 selles sanglantes par jour,
Amaigrissement important : 6 kg. en 1 mois,
Violentes douleurs au niveau du sigmoïde,
Présence d'amibes dysentériques dans les selles.

TRAITEMENT A LA TERRAMYCINE. — Avant le traitement un examen de selles révèle la présence de nombreuses amibes dysentériques.

Un examen rectoscopique montre la présence, sur une muqueuse œdematiée et très inflammatoire, de nombreuses ulcérations en coups d'ongle caractéristiques, parfois recouvertes de fausses membranes.

On entreprend un traitement à la Terramycine à raison de 3 gr. par jour, avec une dose de charge de 4 gr. Le traitement est étalé sur 15 jours.

Les premiers résultats cliniques sont observés dès le 3ème jour, où pour la première fois depuis 1 mois le malade ne présente qu'une selle par jour.

Au dixième jour un examen rectoscopique montre la disparition complète des lésions déjà observées, et, à la place une muqueuse entièrement saine.

Un examen des selles pratiqué au 15ème jour précise la disparition des amibes dysentériques.

L'état général est excellent ; le malade a repris son appétit normal, et il a grossi de 3 kg. 500 en un mois.

EN RESUME. — Cas d'amibiase autochtone, contracté en Algérie il y a plus d'un an et traité avec succès par l'Emetine.

Nombre de jours de traitements	1	2	3	5	10	15	20	30	40
Nombre de selles par jour	5	2	1	1	1	1	1	1	1
Caractères macroscopiques des selles	G.+S.	G.	P.	N.	N.	N.	N.	N.	N.
Amibes dysentériques	A. +++					O			O
Rectoscopies	+				N.		N.	N.	
Courbe du Poids	53 k.				56 k.		56 k. 500	56 k. 500	

Récidive brutale un an après, et amélioration très spectaculaire avec la Terramycine.

On ne peut évidemment pas parler d'une forme rebelle à l'Emetine, et de la même façon il est difficile de conclure à un succès définitif de la Terramycine, car il faudrait 1 an de mise en observation pour conclure d'une façon définitive.

Mais ce succès confirme, à propos d'un cas relativement bénin, ce que nous avons observé à propos de nos formes graves, chroniques, où le temps de repos observé jusqu'à ce jour dépasse de très loin celui observé avec toutes les autres thérapeutiques.

Nous avons constaté, comme accidents d'intolérance, des vomissements parfois abondants et répétés pendant les trois jours qui ont suivi le traitement, ainsi qu'une douleur gastrique diffuse et assez violente. Ces deux symptômes ont disparu d'euxmêmes au quatrième jour sans avoir dû arrêter le traitement.

Durée du traitement : 15 jours ; dose totale de Terramycine : 50 gr.

Malade actuellement à son 54ème jour d'hospitalisation.

OBSERVATION N° 4

MONT.... Louis, âgé de 23 ans, rapatrié d'Indochine en 1949, est hospitalisé à l'hôpital d'El-Kettar le 1er Février 1951 pour :

— Poussée aiguë d'une Amibiase intestinale chronique datant de Novembre 1948.

ANTECEDENTS :

— Amibiase de première infestation contractée en Indochine en Novembre 1948. Traitement Emetinien (64 cg. en tout) et Stovarsol. Rechute 1 mois après le traitement.

— En Mars 1949 le malade est évacué en Algérie où il est hospitalisé successivement en différents endroits : Blida, Constantine, Oran et Alger. Durant cette période le malade a eu dix crises aiguës qui n'ont cédé à aucun traitement : deux nouvelles cures d'Emetine, une cure de Direxiode et de Stovarsol et enfin un traitement à la Roquessine.

— Au mois de Juillet le malade est renvoyé à l'infirmerie de sa garnison avec le diagnostic d'Amibiase intestinale rebelle à toute thérapeutique ; on tente une nouvelle cure d'Emetine, puis on institue un traitement Ganidan-Pénicilline. **Echec complet de cette thérapeutique.**

— Les crises se succèdent maintenant sans interruption ; le malade ne note que des accalmies durant une dizaine de jours à peine. L'état général est très atteint ; on note une asthénie physique et psychique extrêmement importante. Depuis une quinzaine de jours le malade a une douzaine de selles sanglantes par jour.

TRAITEMENT A LA TERRAMYCINE. — Avant le traitement un examen de selles révèle la présence d'amibes dysentériques.

Nous n'avons malheureusement pas pu avoir d'examen rectoscopique avant le traitement.

On met alors ce malade à la Terramycine à raison de 4 gr. par jour avec une dose de charge de 4 gr. Le traitement est étalé sur 13 jours.

Il faudra attendre 15 jours pour avoir une réponse clinique intéressante à la suite de cette thérapeutique. Dix jours après en effet le malade aura toujours 4 à 5 selles par jour glaireuses et sanglantes. Et ce n'est qu'au vingtième jour qu'il commence à avoir une selle normale par jour.

Au 5ème jour les amibes auront disparu des selles, mais l'examen révèlera encore la présence de quelques kystes amibiens.

Quant à la rectoscopie, un examen pratiqué le quinzième jour du traitement montrera l'absence de lésions.

L'état général, lui, s'est amélioré d'une façon spectaculaire et le malade, qui ne mangeait presque plus, a repris son appétit d'une façon normale.

Le poids qui était primitivement de 56 kg. est passé à 59 kg. 900, au moment du départ du malade.

EN RESUME. — Il s'agissait là d'un cas d'Amibiase intestinale extrêmement tenace ayant résisté en particulier à trois cures successives d'Emetine.

Le malade est parti et nous n'avons jamais plus eu de ses nouvelles, malgré toutes nos tentatives.

On ne peut donc conclure que sur un résultat immédiat. Mais lorsqu'on se rapporte aux résultats thérapeutiques précédemment obtenus et qui n'avaient jamais donné d'amélioration durant plus d'une semaine, il semble bien que la Terramycinothérapie ait, malgré tout, donné un résultat relativement satisfaisant :

en négativant les examens de selles, d'une part ;

en faisant remonter un état général très précaire, d'autre part.

Durée du traitement : 16 jours. Dose totale de Terramycine : 68 gr.

Nous avons noté au troisième jour du traitement des vomissements abondants et répétés qui ont duré 48 heures : ils disparurent rapidement sans qu'il y ait lieu d'arrêter le traitement.

D'autre part les nausées ont été fréquentes et plus longues à disparaître.

Enfin au troisième jour du traitement il semble bien qu'un syndrome diarrhéique soit apparu, qui a fait redoubler le nombre des selles.

Tous ces petits accidents ont regressé tout seuls sans aucune influence thérapeutique.

Malade suivi pendant 25 jours d'hospitalisation.

Nombre de jours de traitements	1	2	3	5	10	15	20	30
Nombre de selles par jour	15	15	17	7	5	3	1	
Caractères macroscopiques des selles	G.+S.	G.+S.	G.+S.	G.+S.	G.+S.	N.	N.	
Amibes dysentériques	A. +++		A. +++	K. A : O	K.	O.	O.	
Rectoscopies						N.		
Courbe du Poids	56 k.				57 k. 900		59 k. 900	

OBSERVATION N° 5

MAR.... Brahim, Indigène âgé de 28 ans, rapatrié d'Indochine en Novembre 1949 pour « Dysenterie amibienne chronique rebelle à l'Emetine ».

ANTECEDENTS :

— Amibiase de première infestation en Octobre 1948, traitée sans succès en Indochine.

— Rapatrié, il est hospitalisé une première fois à l'hôpital Maillot le 22 Novembre 1949. Reçoit successivement comme traitement :

Direxiode, Emetine, Stovarsol, Sulfaguanidine et Bismuth, Direxiode en lavements.

Fin du traitement le 10 Janvier 1950.

— Le 17 Mars 1950, donc deux mois après, nouvelle rechute. Les examens de selles montrent la présence de nombreuses amibes dysentériques. On commence une nouvelle cure d'Emetine associée à du Bactisubtil (6 amp.) ; en fin de traitement émetinien, on donne 10 gr. de Ganidan par jour associés à 200.000 U de Pénicilline par jour pendant 10 jours. Le traitement est continué par des lavements de Yatren et par une cure d'Enterovioforme.

Le traitement est terminé le 18 Avril 1950, et le malade sort le 17 Mai, nettement amélioré, mais le résultat ne paraît pas définitif.

— En effet, de Juillet à Novembre 1950, le malade fait 6 poussées aiguës qui sont traitées à son Corps.

— Le 2 Mars 1951, le malade est de nouveau hospitalisé à l'hôpital Maillot. La veille, à la suite de violentes douleurs à type coliques, le malade a fait pendant la nuit une quinzaine de selles sanglantes. Il est actuellement en très mauvais état général : asthénie physique et psychique ; amaigrissement très important. Le colon gauche est gros, tendu et très douloureux.

TRAITEMENT A LA TERRAMYCINE. — Avant le traitement on pratique un examen de selles qui révèle la présence d'amibes dysentériques.

Un examen rectoscopique montre une muqueuse congestive, hémorragique, très enflammée, présentant à 7 ou 8 cm. environ 2 grosses ulcérations n'ayant pas tout à fait l'aspect amibien typique.

On commence une Terramycinothérapie à raison de 3 gr. par jour avec une dose de charge de 3 gr. Le traitement est étalé sur 24 jours.

Les premiers résultats cliniques sont assez précoces. Au 5ème jour le malade n'a plus que deux selles par jour, mais elles sont encore accompagnées d'un peu de sang.

Au 10ème jour, le sang disparaît définitivement des selles, et un examen pratiqué montre la disparition des amibes dysentériques.

Au 15ème jour du traitement un examen rectoscopique montre maintenant une muqueuse entièrement saine sauf à la place des ulcérations précédemment décrites et qui ont disparu, où elle est encore un peu congestive.

Au 30ème jour, le bilan est excellent ; le malade n'a qu'une selle normale par jour depuis déjà une dizaine de jours ; les examens de selles et rectoscopiques sont négatifs.

L'état général est excellent, et le poids qui était primitivement de 59 kg. 700 est passé à 66 kg. 900.

EN RESUME. — Il s'agit d'une forme chronique d'amibiase intestinale à poussées paroxystiques nombreuses, résistant à toute thérapeutique même massive, avec chaque fois présence d'amibes dysentériques dans les selles.

Résultat extrêmement satisfaisant avec la Terramycine qui blanchit rapidement et complètement le malade.

Durée du traitement : 24 jours ; dose totale : 72 gr.

Aucun accident d'intolérance important n'a été signalé excepté le vomissement de la dose de charge et quelques nausées le premier jour du traitement.

Malade actuellement à son 44ème jour d'hospitalisation.

Nombre de jours de traitements	1	2	3	5	10	15	20	30
Nombre de selles par jour	9	7	7	2	2	2	1	1
Caractères macroscopiques des selles	G.+S.	G.+S.	G.+S.	G.+S.	G.	P.	N.	N.
Amibes dysentériques	A. +++				O			O.
Rectoscopies	+					Cicatrisation		N.
Courbe du Poids	59 k. 700				63 k. 500	63 k. 900		66 k. 900

OBSERVATION N° 6

BENH.... Ahmed, Indigène, âgé de 30 ans, rapatrié d'Indochine en 1950 pour Amibiase intestinale chronique.

Nous n'avons pu avoir de renseignements concernant les différents traitements faits en Indochine, le malade ayant égaré tous ses papiers.

ANTECEDENTS :

— Le malade est hospitalisé une première fois à l'hôpital Maillot le 20 Décembre 1950. Il est en mauvais état général, pèse 55 kg. et fait une dizaine de selles sanglantes par jour. L'examen des selles révèle la présence d'amibes dysentériques.

On institue un traitement Emetinien, suivi d'une cure de Direxiode.

A la fin Janvier 1951, le traitement est terminé, et le malade est renvoyé à son Corps.

— Le 20 Février 1951, il est hospitalisé à nouveau pour « diarrhées dysentériformes » : 6 selles sanglantes par jour depuis douze jours ; une T.A. à 8/4,5.

TRAITEMENT A LA TERRAMYCINE. — Avant le traitement on pratique un examen de selles qui révèle la présence d'amibes dysentériques.

Un examen rectoscopique montre une muqueuse congestive et hémorragique présentant de très nombreuses ulcérations typiques recouvertes de fausses membranes (un prélèvement fait montre la présence de très nombreuses amibes hématophages).

On donne de la Terramycine à raison de 3 gr. par jour sans dose de charge. Le traitement est étalé sur 25 jours.

Les premiers résultats cliniques sont observés dès le 5ème jour du traitement ; le malade n'a plus que deux selles par jour dans lesquelles le sang a disparu.

Le 10ème jour du traitement on pratique un examen rectoscopique qui montre des images de cicatrisations en place des ulcérations précédemment citées.

Au 20ème jour, le malade n'a qu'une seule selle normale par jour ; l'état général s'améliore d'une façon spectaculaire ; l'appétit est normal et régulier, si bien qu'au 30ème jour on peut faire le bilan suivant :

Depuis 25 jours, il n'y a qu'une selle normale par jour ; les examens parasitologiques et rectoscopiques sont négatifs ;

l'état général est excellent, et le poids qui était avant le traitement de 55 kg., est maintenant de 59 kg.

EN RESUME. — Cas d'Amibiase intestinale chronique déjà traité en Indochine puis à l'hôpital Maillot par l'Emetine et le Direxiode au cours de poussées aiguës, sans aucune amélioration.

Amélioration spectaculaire sous l'effet de la Terramycine.

Le traitement a duré 25 jours et une dose totale de 75 gr. de Terramycine a été donnée.

Nous n'avons signalé aucun vomissement, aucune nausée en cours du traitement malgré la quantité importante de Terramycine ingérée (mais sans dose de charge).

Malade actuellement à son 62ème jour d'hospitalisation.

Nombre de jours de traitements	1	2	3	5	10	15	20	30
Nombre de selles par jour	9	4	3	2	3	2	1	1
Caractères macroscopiques des selles	G.+S.	G.+S.	G.+S.	G.	P.	N.	N.	N.
Amibes dysentériques	A. +++				K. +	O.	O.	O.
Rectoscopies	+				Cicatrisation		N.	N.
Courbe du Poids	55 k. 200			55 k. 400			57 k. 700	59 k.

OBSERVATION N° 7

KLIN.... Jim, 22 ans, rapatrié d'Indochine, est hospitalisé le 22 Mars 1951 à l'hôpital Maillot pour « crise de dysenterie amibienne à sa septième rechute ».

ANTECEDENTS :

— Amibiase de première atteinte en Octobre 1949. Traité par l'Emetine (66 ctg.).

— En Décembre 1949. 1ère Rechute. Traitement au Direxiode. Amélioration peu nette.

— En Février 1950. 2ème Rechute. Etat général très atteint. Traitement : Roquessine puis Pénicilline. Ganidan et Stovarsol. Reprise du poids. Amélioration très nette.

— En Avril 1950. 3ème Rechute. On reprend le traitement Pénicilline-Ganidan. Quinze jours après le malade va mieux et sort de l'hôpital.

— En Mai 1950. 4ème Rechute. Un traitement Emetinien associé à du Stovarsol et à la Roquessine semble donner un assez bon résultat.

— En Août 1950. Nouvelle Rechute. Traitement : Pâte de Ravaut, Stovarsol, lavement au Direxiode.

— En Décembre 1950. 6ème Rechute. On institue un traitement Emetinien suivi d'une série de Pénicilline-Ganidan pendant huit jours.

— En Mars 1951 le malade est hospitalisé à l'hôpital Maillot avec 10 selles glaireuses et sanguinolentes par jour. L'état général est encore assez bien conservé malgré un amaigrissement important.

TRAITEMENT A LA TERRAMYCINE. — Un examen de selles fait avant le traitement, le 23 Mars 1951, montre la présence d'amibes hematophages.

— Un examen rectoscopique montre la présence d'ulcérations saignantes particulièrement nombreuses au niveau du canal anal.

On commence un traitement à la Terramycine : 0,75 gr. toutes les 6 heures (3 gr. par jour) sans dose de charge.

Au 7ème jour du traitement le nombre des selles est passé de 10 à 3 par jour. Elles sont un peu pâteuses, mais ne contiennent ni glaires ni sang.

Au 10ème jour le malade pèse 69 kg. et a donc grossi de 3 kg. en 11 jours. L'état général est excellent.

Au dix-septième jour le malade a encore 3 selles par jour.

Il ne semble pas qu'il y ait une très grosse amélioration du point de vue état général. Le malade reste fatigué ; l'appétit n'est pas revenu. La pesée montre un amaigrissement de 2 kg. sur le poids précédent.

Le 18ème jour on arrête le traitement. Le soir une débâcle intestinale survient (10 selles glaireuses). Le lendemain matin le malade a encore sept selles glaireuses.

L'échec de la Terramycine est très net. De plus, deux jours après un examen rectoscopique révèlera encore la présence d'ulcération saignant au contact du tube. L'examen parasitologique des selles reste négatif.

On entreprend un traitement Emetinien et pâte de Ravaut suivi d'une cure de Mixiod et Stovarsol.

Ce traitement améliore le malade.

Une rectoscopie faite en fin de traitement montrera une muqueuse entièrement saine.

EN RESUME. — Malgré un traitement de 54 gr. de Terramycine étalé sur dix-sept jours, on ne peut noter qu'une petite amélioration passagère avec, dès l'arrêt du traitement, reprise de tous les symptômes. Ce fut là notre premier échec typique de la Terramycine.

Nombre de jours de traitements	1	2	3	5	10	15	20	30
Nombre de selles par jour	10	10	6	5	3	3	6	
Caractères macroscopiques des selles	G.+S.	G.+S.	G.+S.	P.	P.	N.	G.	
Amibes dysentériques	A. +++				O.			A. ++
Rectoscopies	+				N.			+
Courbe du Poids	66 k.				69 k.		67 k.	

OBSERVATION N° 8

DEL.... Robert, âgé de 30 ans, rapatrié d'Indochine, est hospitalisé à l'hôpital militaire Maillot pour « rechute d'amibiase intestinale. Très mauvais état général ».

ANTECEDENTS :

— Amibiase de première infestation en Novembre 1950. Traité à l'Emetine. Amélioration nette immédiate, mais reprise des symptômes quinze jours après l'arrêt du traitement.

— De Décembre 1950 à Janvier 1951, on institue un traitement Pénicilline-Ganidan. Le malade est très amélioré sur-le-champ, mais rechute douze jours après.

— Le malade est rapatrié d'Indochine car l'état général est très altéré : amaigrissement de six kilos. Perte de l'appétit. Asthénie importante.

— Au mois de Mars une nouvelle rechute est traitée par le Mixiod, la Conessine et le Stovarsol ; on ne constate aucune amélioration. D'autre part le malade supporte très mal le Conessine.

Il est alors hospitalisé à l'hôpital Maillot le 24 Avril 1951, Les selles, sanglantes, sont au nombre de 6 par jour. L'état général est altéré. Le poids est de 58 kg.

TRAITEMENT A LA TERRAMYCINE. — Avant le traitement une analyse de selle révèle la présense de nombreux kystes d'amibes dysentériques. Une rectoscopie montre la présence d'ulcérations nombreuses, caractéristiques, saignant au contact du tube.

On ordonne trois grammes de Terramycine par jour. Aucune dose de charge n'a été donnée. Le traitement est réparti sur 14 jours. On donne en plus au malade 1 ampoule de Vitamine PP et une ampoule d'Hépatrol IM par jour.

Les résultats sont précoces. Deux jours après le début du traitement, le malade n'a plus qu'une selle par jour, normale. Au 10ème jour l'appétit est revenu et l'état général remonte d'une façon très spectaculaire .

En fin de traitement un examen de selle montre l'absence des kystes amibiens constatés au début .

Le poids est passé de 58 kg. à 59 kg. 500 en 12 jours.

EN RESUME. — Il s'agit d'une amibiase intestinale contractée en Indochine particulièrement rebelle à l'Emetine et à la Conessine. Les rechutes très rapprochées entraînent vite une altération de l'état général.

Avec une dose totale de 42 kg. de Terramycine, on constate une guérison clinique très rapide.

Le traitement a été arrêté le 8 Mai. Depuis cette époque le malade n'a encore manifesté aucun symptôme de rechute.

Nombre de jours de traitements	1	2	3	5	10	15	20	30	60
Nombre de selles par jour	6	5	1	1	1	1	1	1	1
Caractères macroscopiques des selles	S.	S.	N.	N.	N.	N.	N.	N.	N.
Amibes dysentériques	K. +++					O.		O.	
Rectoscopies	+					N.		N.	
Courbe du Poids	58 k.				59 k.			60 k.	

OBSERVATION N° 9

Bi.... Benoît, âgé de 26 ans, rapatrié d'Indochine, est hospitalisé à Maillot le 13 Février 1951 pour « rechute de dysenterie amibienne contractée en Indochine ».

ANTECEDENTS :

— Le malade ayant perdu son dossier, il nous a été difficile de reconstituer l'histoire de sa maladie. Le début de la maladie remonte à Juin 1950. Il semble qu'il ait reçu deux séries d'Emetine et qu'il ait eu entre autres, un traitement à la Pénicilline.

— A son arrivée à l'hôpital Maillot le 13 Février 1951, le malade présente 8 selles sanglantes et glaireuses par jour. L'asthénie est importante, l'appétit est néanmoins conservé.

TRAITEMENT A L'EMETINE. — Un examen de selles confirme la présence d'amibes dysentériques. On n'a pu pratiquer d'examen rectoscopique à cette date.

On entreprend un traitement Emetinien le 16 Mars 1950. On associe Strychnine et Stovarsol. Le malade reçoit 0.06 gr. d'Emetine par jour pendant 10 jours.

Un examen de selles pratiqué au 7ème jour du traitement montre la disparition des amibes.

Le nombre des selles est passé de 8 à 2 par jour au milieu du traitement, puis à 1 selle, normale, à la fin.

L'état général est très amélioré. Le poids est passé de 66 kg. à 69 kg. 500. Il a donc grossi de 3 kg. en 17 jours.

Le malade est alors mis en observation à côté des autres amibiases intestinales déjà traitées à la Terramycine.

RECHUTE. — Or 30 jours exactement après la fin du traitement Emetinien, le 3 Avril 1951, le malade était pris dans la nuit de violentes douleurs abdominales, et faisait 7 selles sanglantes. Dès le lendemain matin on pratique un examen de selles qui révèle la présence d'amibes dysentériques.

Il s'agissait là d'une rechute extrêmement brutale qui allait évoluer très rapidement, puisque en trois jours le malade avait maigri de 2 kg. L'asthénie était très importante. Le malade ne s'alimentait plus.

TRAITEMENT A LA TERRAMYCINE. — On institue alors un traitement à la Terramycine à raison de 3 grs. par jour, Le traitement est étalé sur 9 jours.

Dès le troisième jour du traitement le nombre des selles est passé de 7 à 1 selle normale par jour.

L'état général s'améliore très vite. Dès le deuxième jour, malgré les nausées causées par le médicament, le malade demande à s'alimenter. Cette reprise de l'état général fut une des plus spectaculaires que nous ayons observées.

A la fin du traitement on notait la disparition des amibes dans les selles. Le malade se sentait parfaitement bien, l'appétit était normal. Il avait repris ses 69 kgs.

Le traitement fut arrêté le 13 Avril 1951. Depuis cette date le malade n'a plus manifesté aucun symptôme de rechute.

Nombre de jours de traitements	1	2	3	5	10	20	30
Nombre de selles par jour	7	3	1	1	1	1	1
Caractères macroscopiques des selles	G.+S.	G.+S.	N.	N.	N.	N.	N.
Réctoscopies							
Amibes dysentériques	A. +++				O.	O.	
Courbe du Poids	66 k.			67 k. 500	69 k.		69 k.

OBSERVATION N° 10

GH... Rabah, âgé de 28 ans, rapatrié d'Indochine en Avril 1949 pour « amibiase intestinale rebelle à l'Emetine ».

ANTECEDENTS :

Nous n'avons pas de renseignements concernant les traitements ordonnés en Indochine.

— Le malade a été traité une première fois en Juin 1949 à l'hôpital Ducros, à Blida. Une série d'Emetine a été faite apportant une amélioration passagère.

— En Septembre 1949 nouvelle hospitalisation à Orléansville. Nouvelle série d'Emetine.

— En Avril 1950 le malade est hospitalisé à l'hôpital Maillot pour « rechute de dysenterie amibienne ». Il est traité à l'Emetine et au Direxiode.

— En Novembre 1950, après deux nouvelle hospitalisations à l'hôpital Ducros, le malade revient à l'hôpital Maillot. Nouvelle rechute de dysenterie amibienne. Un traitement à la Conessine améliore très nettement son état. Le résultat est spectaculaire comparé à celui obtenu avec plusieurs cures d'Emetine.

— Pendant les 15 jours qui suivirent ce traitement le malade ne présenta qu'une selle par jour. Mais progressivement les selles redevinrent pâteuses pour finalement aboutir à un tableau de rechute avec 8 selles sanglantes par jour.

— Le 5 Février 1951 on institue un traitement à la Roquessine et au Stovarsol.

— Le 15 Février l'état ne s'est pas amélioré; le malade se sent toujours fatigué, manque d'appétit. L'amaigrissement est constant.

1er TRAITEMENT A LA TERRAMYCINE. — On institue alors un traitement à la Terramycine à raison de 4 grs. par jour. Le traitement est étalé sur 12 jours.

— Des examens répétés des selles sanglantes n'ont jamais montré la présence d'amibes.

Cependant l'examen rectoscopique montre une muqueuse très inflammatoire, sur laquelle siègent de nombreuses ulcérations saignantes, non recouvertes de fausses membranes.

Le traitement est arrêté le 1er Mars. D'une façon générale nous n'avons pas constaté d'amélioration très nette. Les selles ne sont plus sanglantes, mais restent pâteuses, au nombre de 2 à 3 par jour. Le malade continue à maigrir : le poids est

passé de 74 kgs. 800 à 72 kgs. en fin de traitement. Enfin l'asthénie est toujours importante, et le malade ne s'alimente que très peu.

Or la recherche de concentration sanguine et urinaire nous a montré un taux infiniment bas de Terramycine dans les urines, tandis que la concentration sanguine était négative.

Nous avons pensé que le malade ne prenait pas ses cachets de Terramycine, et nous avons recommencé un traitement 1 mois après en surveillant les prises.

2ème TRAITEMENT A LA TERRAMYCINE. — Un examen rectoscopique fait avant le traitement le 28 Mars montre la même image que celle observée lors du premier traitement. Les examens de selles sont toujours négatifs.

On donne trois grammes par jour de Terramycine pendant 20 jours.

Au troisième jour du traitement le nombre des selles passe de 4 à 1 selle normale par jour.

Au 6ème jour le malade commence à s'alimenter normalement et la courbe du poids tend à s'élever.

Un examen rectoscopique, fait 12 jours après le début du traitement, montre une muqueuse absolument saine. Toute trace d'ulcération précédemment décrite a disparu.

Les concentrations sanguines et urinaires nous donnaient cette fois-ci les chiffres respectifs de 6,8 et 408 gammas.

En fin de traitement le malade pesait 75 kgs. et avait donc grossi de 3 kgs, depuis la fin du premier traitement.

EN RESUME. — Il s'agit d'une forme particulièrement rebelle à l'Emetine. La Conessine a donné une amélioration certaine mais peu durable. Après l'échec d'un premier traitement à la Terramycine, on obtient un succès spectaculaire avec un deuxième traitement dûment contrôlé.

Une dose totale de 88 grs de Terramycine a été donnée en deux mois avec un arrêt de 28 jours.

Aucun phénomène d'intolérance digestive n'a été constaté.

Jusqu'à ce jour le malade n'a présenté aucun signe de rechute.

Nombre de jours de traitements	1	2	3	5	20	40	60	80	100
Nombre de selles par jour	8	6	4	4	3	3	8	1	1
Caractères macroscopiques des selles	G.+S.	G.+S.	G.+S.	G.+S.	P.	P.	G.	N.	N.
Amibes dysentériques	O.				O.	O.	O.	O.	O.
Rectoscopies	+				+	+	+	N.	
Courbe du Poids	74 k.			73 k.		73 k. 500	72 k.	74 k.	75 k.

OBSERVATION N° 11

DER.... Amar, âgé de 31 ans, rapatrié d'Indochine en Janvier 1950 pour « amibiase intestinale rebelle à l'Emetine ».

ANTECEDENTS :

— Amibiase de première infestation en Février 1949. A reçu en Indochine trois séries d'Emetine, un traitement Pénicilline-Ganidan, un traitement au Direxiode. Aucun résultat durable. (Le malade a été hospitalisé 6 fois de suite en Indochine).

— De Janvier 1950 à Novembre 1950, le malade a présenté des rechutes successives traitées par l'Emetine et le Stovarsol, le Direxiode et la Roquessine. Chaque fois une amélioration immédiate était notée ; mais chaque fois le malade rechutait quelques semaines après la fin du traitement.

— En Décembre 1950 il est hospitalisé à l'hôpital d'El-Kettar pour « nouvelle rechute de dysenterie amibienne ». Le malade présente alors 8 selles sanglantes par jour ; il est asthénié mais l'amaigrissement n'est que très léger.

TRAITEMENT A LA TERRAMYCINE. — Avant le traitement un examen de selle nous révèle la présence de kystes d'amibes dysentériques.

Une rectoscopie nous montre une muqueuse très tuméfiée, inflammatoire, extrêmement fragile et saignant au passage du tube. On ne note cependant pas d'ulcération caractéristique.

On donne au malade 4 grs. de Terramycine par jour avec une dose de charge de 2 grs.

Le traitement est étalé sur 12 jours.

Six jours après le début du traitement le malade n'a plus qu'une selle normale par jour. L'état général est bon ; il s'alimente très régulièrement. Deux examens de selles se révèlent négatifs.

EN RESUME. — Il s'agit d'une forme chronique d'amibiase intestinale particulièrement rebelle, avec poussées paroxystiques très fréquentes. Les échecs des traitements antérieurs nous ont permis de considérer la guérison par la Terramycine comme rapide et spectaculaire. En réalité nous manquons un peu de recul pour pouvoir juger l'effet du traitement sur ce malade. Nous n'avons pu en effet le suivre que pendant un mois après son traitement ; puis nous n'avons plus jamais entendu parler de lui.

Nous ne pouvons considérer que le résultat tout immédiat qui est très bon.

Nombre de jours de traitements	1	2	3	5	10	15	20	30
Nombre de selles par jour	8	4	3	2	1	1	1	
Caractères macroscopiques des selles	S.	P.	P.	N.	N.	N.	N.	
Amibes dysentériques	K. +++							
Rectoscopies	+					N.		
Courbe du Poids	60 k.					61 k.		

OBSERVATION N° 12

FR.... Boris, âgé de 22 ans, rapatrié d'Indochine est hospitalisé à l'hôpital militaire Maillot, le 11 Février 1951 pour : « Rechute d'Amibiase intestinale rebelle à l'Emetine ».

ANTECEDENTS :

— Amibiase de première atteinte en Septembre 1950. Traité à l'Emetine (64 ctgr. en tout).

— En Octobre de la même année, le malade est hospitalisé à l'hôpital d'Haïphong. L'état général est très mauvais ; l'amaigrissement est important : 69 kgs. (pour 1 m. 86) ; Anémie importante (2.800.000 G.R.). Le malade présente à ce moment un ictère. La température est à 38°6. Le malade fait 6 à 7 selles par jour glaireuses et sanglantes.

D'Octobre à Novembre le malade est traité par du Mixiod de la Pénicilline associée à du Ganidan et de la Roquessine.

Le traitement est sans effet.

En Décembre 1950, on commence une nouvelle cure d'Emetine.

— EN RESUME, il s'agit d'un malade ayant fait à la suite d'un syndrome dysentériforme grave, un ictère, peut-être même une hépatite pre-suppurative, (?), et présentant alors une dysenterie amibienne rebelle à la thérapeutique classique et confirmée par le laboratoire.

Le malade est alors rapatrié sanitaire.

— Sur le Navire hôpital « Chantilly », du 12 Janvier au 11 Février 1951, on fait un bilan : le malade est toujours très asthénié ; l'amaigrissement est progressif ; aucune alimentation n'est possible sans que le malade aille aussitôt à la selle : on note 7 selles par jour glaireuses et sanglantes. Un examen de selles révèle la présence d'Amibes Hématophages.

Le malade est d'abord traité à l'Emetine, puis au Ganidan et Stovarsol.

Ce traitement s'avère inefficace.

On institue alors un traitement à l'Aureomycine à dose de 3 grs. par jour pendant 8 jours. Ce traitement est tout aussi inefficace que les précédents.

Le 7 Février 1951 le malade fait 20 selles par jour. L'état reste très précaire.

Le 11 Février on l'hospitalise à l'hôpital Maillot.

TRAITEMENT PAR LA TERRAMYCINE. — Avant trai-

tement un examen de selle montre la présence de nombreux kystes.

Un examen rectoscopique montre une muqueuse très œdematiée, congestionnée, et quelques petites ulcérations peu caractéristiques.

On institue une Terramycinothérapie à raison de 3 grs. par jour avec une dose de charge de 4 grs. Le traitement est étalé sur 15 jours.

Les premiers résultats cliniques sont observés au 10ème jour. Le malade a encore 3 selles par jour, mais normales. Un examen de selle est négatif. La rectoscopie montre la disparition des lésions constatées au début du traitement ; au 5ème jour d'ailleurs on avait déjà noté la cicatrisation des ulcérations décrites. Enfin le poids est passé de 72 kg. à 74 kg. 500. Le malade a repris son appétit normal. L'état général est bon.

EN RESUME. — Cas d'Amibiase intestinale rebelle à l'Emetine et à l'Aureomycine. Durée du traitement : 15 jours. Dose totale employée : 49 grs.

Le malade a vomi sa dose de charge. Les vomissements se sont répétés ensuite pendant 3 jours, puis ont cessé sans que la thérapeutique ne soit modifiée.

Le malade a signalé d'autre part, au 4ème jour du traitement, une douleur gastrique violente qui avait disparu dès le lendemain.

Malade actuellement à son 102ème jour d'observation.

Nombre de jours de traitements	1	2	3	5	10	15	90	102
Nombre de selles par jour	8	6	2	1	3	2	1	1
Caractères macroscopiques des selles	G.+S.	G.+S.	G.+S.	G.	N.	N.	N.	N.
Amibes dysentériques	+++				O.	O.	O.	
Rectoscopies	+			Cicatrisation	N.	N.		
Courbe du Poids	72 k.				74 k. 500		76 k. 500	77 k.

OBSERVATION N° 13

MAU.... D., âgé de 30 ans. Le début de la maladie remonte à 15 jours. Après une courte période de fatigue générale, le malade s'est plaint de violentes douleurs coliques. Au début les selles étaient pâteuses. Elles sont vite devenues glaireuses et sanglantes, au nombre de 4 à 5 par jour. Le malade a maigri de 2 kgs. ; l'état général est déficient ; le malade s'alimente très peu et avec dégoût.

Un examen de selles nous révèle la présense d'amibes dysentériques.

Nous n'avons pas pratiqué chez ce malade de rectoscopie avant le traitement.

TRAITEMENT PAR LA TERRAMYCINE. — Nous avons ordonné à ce malade une dose de trois grammes par jour de Terramycine à raison de 0,75 grs, toutes les 6 heures, sans dose de charge. Le traitement est réparti sur 14 jours.

Au 5ème jour du traitement les selles étaient redevenues normales, au nombre de 2 par jour.

Un examen de selle nous a montré la disparition d'amibes dysentériques.

Ce n'est qu'au 8ème jour que nous avons fait une rectoscopie qui nous a montré l'absence d'ulcérations.

Au 7ème jour le malade ne faisait plus qu'une seule selle par jour. L'appétit était revenu.

Au 14ème jour du traitement le malade avait grossi de 3 kgs.

EN RESUME. — Il s'agit d'une amibiase intestinale autochtone de première atteinte.

Avec une dose totale de 42 grs. de Terramycine, on obtint une guérison très rapide.

Le traitement a été arrêté le 11 Avril. Depuis cette époque le malade n'a manifesté aucun symptôme de rechute.

Nous ne donnons pas ici la dernière de nos observations. Le malade n'ayant terminé son traitement que depuis 10 jours, nous manquons de recul pour pouvoir conclure à l'efficacité du traitement.

Nombre de jours de traitements	1	2	3	5	10	15	20	30	60
Nombre de selles par jour	5	4	2	2	1	1	1	1	1
Caractères macroscopiques des selles	G.+S.	G.+S.	G.	N.	N.	N.	N.	N.	N.
Amibes dysentériques	A. +++			O.				O.	
Rectoscopies					N.			N.	
Courbe du Poids	62 k.					63 k.		65 k.	

OBSERVATIONS DE 16 à 26

FIEVRES THYPHOIDES

Nous ne développons ici que les observations de 11 malades sur les 22 traités. Puisque nous n'avons eu que quatre succès, il ne nous semble pas nécessaire d'analyser 18 observations de Fièvres Typhoïdes traitées à la Choromycetine.

La comparaison entre 4 succès et 7 échecs sera largement suffisante pour expliquer ce que nous avons dit à propos de la Terramycine dans le traitement des Fièvres Typhoïdes.

OBSERVATION N° 16

RAH.... Fatiha, petite fille âgée de 10 ans.

Début probable de la maladie : 11 jours. Etat général altéré. Pas de taches rosées. Température : 40°, séro-diagnostic positif au 1/400° 3 jours après l'hospitalisation. Hémoculture positive 5 jours après.

Dès l'entrée : Terramycine avec 2 grs. de dose de charge puis 4 grs. par jour (1 gr. toutes les 6 heures). Apyrexie en 2 clochers : 4+2.

Epreuve de sensibilité du germe :

Chloromycetine : 3,1 gammas
Terramycine : 1,6 gammas.
Aureomycine : 1,6 gammas.
Streptomycine : 25 gammas.

Aucune réaction d'intolérance digestive ; dose totale de Terramycine : 42 grs. Durée du traitement : 10 jours.

Résultats un peu lents, mais certains. En tout cas, d'après l'épreuve de sensibilité, la Terramycine était bien l'antibiotique de choix.

OBSERVATION N° 17

ZI.... Mohamed, âgé de 36 ans. Début de la maladie : 6 jours. Etat général altéré ; sujet extrêmement amaigri, quelques taches rosées autour de l'ombilic. Température 39°6. Séro-diagnostic positif 1/400° au 9ème jour. Hémoculture positive au 12ème jour.

Dès l'entrée du malade : Terramycine à la dose de 4 grs. par jour (1 gr. toutes les six heures) sans dose de charge.

Apyrexie complète et définitive en 72 heures.

Epreuve de sensibilité du germe :

Chloromycetine : 3,1 gammas.

Terramycine : 1,6 gammas.

Aureomycine : 3,1 gammas.

Aucune réaction d'intolérance, dose totale de Terramycine : 40 grs., durée du traitement : 10 jours.

Résultats très rapides, chute thermique spectaculaire. Guérison en rapport avec les résultats de la sensibilité du germe.

OBSERVATION N° 18

AR.... Said, âgé de 45 ans. Début de la maladie : 6 jours. Etat général bien conservé, diarrhées très abondantes (6 selles par jour). Température : 39° 4. Séro-diagnostic 1/200°, au 9ème jour. Hémoculture positive au 11ème jour.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. de dose de charge puis 4 grs. par jour (1 gr. toutes les 6 heures).

Apyrexie en 2 clochers : 3+2.

Epreuve de la sensibilité du germe :

Chloromycetine : 6,2 gammas.

Terramycine . 0,8 gammes.

Aureomycine : 6,2 gammas.

Streptomycine : 6,2 gammas.

Aucune réaction d'intolérance. Dose totale de Terramycine : 20 grs. ; durée du traitement : 5 jours.

Bons résultats de la Terramycine sur un bacille d'Eberth très sensible à cet antibiotique.

OBSERVATION N° 19

CHER.... Noussa, petite fille âgée de 9 ans. Début probable de la maladie : 15 jours. Etat général altéré ; enfant chétive, très asthéniée. Taches rosées sur le thorax, l'épaule droite et le dos. Température : 40°. Séro-diagnostic positif 1/400° au 4ème jour de l'hospitalisation. Hémoculture positive au 6ème jour.

Traitement à la Terramycine : 2 grs. de dose de charge puis 4 grs. par jour.

Apyrexie lente en 7 jours.

Epreuve de sensibilité du germe :

Chloromycitine : 3,1 gammas.

Terramycine : 3,1 gammas.

Aureomycine : 0,8 gammas.

Quelques accidents d'intolérance : vomissement de la dose de charge, nausées au 3ème jour du traitement ; diarrhée abondante au 2ème jour. Tous ces symptômes disparurent d'eux-mêmes ; le traitement a été continué. Dose totale de Terramycine : 58 grs. ; durée du traitement : 14 jours.

Guérison au seul traitement à la Terramycine. Mais résultats extrêmement lents et capricieux. Noter que l'antibiotique de choix serait ici en théorie l'Aureomycine.

OBSERVATION N ° 20

BOU.... M'hamed, âgé de 15 ans. Début de la maladie : 15 jours. Etat général bien conservé. Température : 39°. Séro-diagnostic positif 1/200° au 17ème jour. Hémoculture positive au 19ème jour.

Traitement à la Terramycine : 2 grs. de dose de charge puis 4 grs. par jour.

Epreuve de la sensibilité du germe :

Chloromycetine : 3,1 gammas.

Terramycine : 3,1 gammas.

Aureomycine : 3,1 gammas.

Streptomycine : 12,5 gammas.

Au 6ème jour la température se maintient encore entre 39° et 39°4. On arrête le traitement et on passe à la Chloromycetine ; cinq jours après l'apyrexie est définitive.

Echec de la Terramycine à laquelle le germe était pourtant sensible à 3,1 gammas. Succès relativement rapide de la Chloromycetine.

OBSERVATION N° 21

HAI.... Zohra, petite fille âgée de 12 ans. Début de la maladie : 8 jours. Etat général bien conservé. Taches rosées sur l'abdomen. Température : 38°4. Séro-diagnostic positif 1/400° au 10ème jour. Hémoculture négative.

Traitement à la Terramycine : 3 grs. de dose de charge puis 2 grs. par jour (0 gr. 50 toutes les 6 heures).

Au 7ème jour la température est toujours oscillante, de 37°8 à 39°.

On substitue à la Terramycine la Chloromycetine. L'apyrexie est complète et définitive 24 heures après.

Echec de la Terramycine. Il semble pourtant que celle-ci ait mordancé l'action de la Chloromycetine puisque la température est tombée en 24 heures, après deux grammes de Chloromycetine.

OBSERVATION N° 22

DELB.... Lucie, petite fille âgée de 6 ans. Début de la maladie : 6 jours. Etat général déficient ; léger tupyos. Taches rosées abdominales et thoraciques. Herpès labial. Température : 39°2. Séro-diagnostic positif 1/200° au 11ème jour. Hémoculture positive au 13ème jour.

Traitement à la Terramycine : 3 grs. de dose de charge puis 2 grs. par jour.

Au 4ème jour : première chute thermique à 37°. Mais la température remonte et oscille pendant encore 5 jours entre 36°8 et 37°6.

Sans raison on institue alors un traitement à la Chloromycetine. L'apyrexie serait devenue complète très certainement sans ce dernier antibiotique.

L'épreuve de la sensibilité du germe avait donné :

Chloromycetine : 1,6 gammas.
Terramycine : 3,1 gammas.
Aureomycine : 3,1 gammas.

Aucune intolérance à la Terramycine. Dose totale : 19 grs ; durée du traitement : 8 jours.

Résultats imprécis. Guérison à la Terramycine, mais apyrexie extrêmement lente. Le germe aurait beaucoup mieux répondu à la Chloromycetine si on s'en rapporte aux résultats de la sensibilité.

OBSERVATION N° 23

DEL.... Reine, âgée de 37 ans. Début de la maladie : 6 jours. Etat général bien conservé. Taches rosées abdominales et thoraciques. Température : 39°4. Séro-diagnostic positif 1/200° au 9eme jour. Hémoculture négative.

Traitement à la Terramycine : 2 grs. de dose de charge puis 3 grs, par jour (1 c. toutes les 2 heures).

Au 9ème jour la température oscille encore entre 38° et 38°8.

On passe à la chloromycétine, et l'apyrexie survient en 84 heures.

Echec de la Terramycine. Succès rapide de la Chloromycétine.

Accidents d'intolérance digestive : Vomissements abondants le premier jour. Le traitement n'a pas été arrêté.

OBSERVATION N° 24

DU.... Joséphine, âgée de 26 ans. Début de la maladie : 11 jours. Etat général bien conservé. Température : 39°2. Séro-diagnostic positif 1/400° au 13ème jour. Hémoculture positive au 16ème jour.

Epreuve de la sensibilité du germe :

Chloromycétine : 6,2 gammas.
Terramycine : 0,8 gammas.
Aureomycine : 6,2 gammas.

Traitement à la Terramycine : 3 grs. de dose de charge puis 2 grs. par jour.

Au 9ème jour la température est à 38°8, et aucune chute thermique n'a été amorcée.

On commence un traitement à la Chloromycétine. La température tombe à 37° au 6ème jour.

Echec de la Terramycine sur un germe qui se montrait pourtant extrêmement sensible, et beaucoup plus qu'à la Chloromycétine.

Il faut noter cependant que même avec la Chloromycétine la courbe thermique a mis 6 jours pour revenir à la normale.

Comme accident d'intolérance, on a noté, le premier jour, le vomissement de la dose de charge 1/4 d'heure après la prise.

OBSERVATION N° 25

AB.... Mohamed, âgé de 23 ans. Début de la maladie : il y a 6 jours. Etat général bien conservé. Taches rosées sur l'abdomen, le thorax et la racine des cuisses. Température : 38°8. Séro-diagnostic positif 1/50° au 9ème jour. Hémoculture positive au 12ème jour.

Epreuve de la sensibilité du germe :

Chloromycétine : 0,4 gammas.

Terramycine : 6,2 gammas.

Aureomycine : 6,2 gammas .

Traitement à la Terramycine : 3 grs. par jour sans dose de charge.

Au 6ème jour la température est à 38°. Il n'y a pas eu d'amorce de chute thermique.

On substitue un traitement à la chloromycétine. La température chute brusquement 24 heures après.

Echec de la Terramycine. Succès très rapide de la Chloromycétine, comme l'aurait laissé prévoir l'épreuve de sensibilité du germe.

Il faut cependant noter ici encore le mordançage de l'action de la Chloromycétine par la Terramycine.

Aucun accident d'intolérance n'a été constaté.

OBSERVATION N° 26

DE.... Jean Pierre, âgé de 12 ans. Début de la maladie : 11 jours. Etat général bien conservé. Température 38°. Séro-diagnostic négatif. Hémoculture positive au 17ème jour.

Epreuve de la sensibilité du germe :

Chloromycétine : 1,6 gammas.

Terramycine : 3,1 gammas.

Aureomycine : 3,1 gammas.

Traitement à la Terramycine : 2 grs. par jour sans dose de charge. Au 9ème jour l'apyrexie n'est pas parfaite : la température oscille toujours entre 37° et 37°8.

On donne alors 2 grs. par jour de Chloromycétine. 24 heures après l'apyrexie est complète et définitive.

Action « traînante » de la Terramycine sur une forme bénigne. Quelques grammes de Chloromycétine terminent rapidement le travail inachevé de la Terramycine.

OBSERVATIONS DE 27 à 37

PNEUMONIES BACTERIENNES ET BRONCHO-PNEUMONIES

Nous résumons ici les onze observations de Pneumonies bactériennes et Broncho-pneumonies que nous avons déjà étudiées dans un chapitre spécial.

OBSERVATION N° 27

Al.... Mouloud, âgé de 26 ans. Début de la maladie : 6 jours. Etat général altéré. Dyspnée ; battements des ailes du nez. Langue rôtie. Expectoration muco-purulente. Température : 39°8.

Opacité homogène du lobe supérieur droit. Râles crépitants. Souffle tubaire.

Un examen de crachat révèle la présence de bacilles Gram positif et Gram négatif ainsi que des cocci Gram positif en amas (Staphylocoque).

Un frottis de gorge montre la présence de staphylocoques et d'un bacille pyocyanique.

Une formule et numération donne : 14.600 G.B. avec 84 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. d'emblée puis 4 grs. par jour.

Chute thermique à la 24ème heure, la température tombe de 40° à 37°6.

On institue un traitement à la Pénicilline par manque de Terramycine. On fait 300.000 U. toutes les 3 heures (2 millions 400.000 U. par jour). La température remonte et se stabilise autour de 38° pendant 5 jours.

Au 6ème jour on peut à nouveau donner de la Terramycine au malade. La température chute définitivement au-dessous de 37°.

L'évolution radiologique a été très rapide : nettoyage de l'image 12 jours après le début du traitement.

EN RESUME. — Succès très rapide de la Terramycine sur une pneumonie lobaire supérieure. Echec d'une Pénicillinothérapie de transition qui fait remonter la courbe thermique.

Dose totale de Terramycine : 36 grs. Accident d'intolérance : Vomissement de la dose de charge.

OBSERVATION N° 28

AZ.... Belkacem, âgé de 40 ans. Début de la maladie : 3 jours. Etat général altéré, pommettes congestionnées ; léger état de déshydratation ; langue rôtie : Expectoration nummulaire verdâtre. Température 39°.

Opacité homogène du lobe inférieur droit. Râles crépitants disséminés à la base D.

Un examen de crachat montre la présence de très nombreux cocci Gram positif en amas et en chaînettes.

Une formule et numération donne 14.200 G.B. et 80 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. par jour sans dose de charge.

Chute thermique en 36 heures, complète et définitive.

L'évolution radiologique est rapide : nettoyage 15 jours après le début du traitement.

EN RESUME. — Guérison rapide (36 h.) d'une pneumonie lobaire inférieure D. par la Terramycine.

Dose totale 18 grs. Durée du traitement : 4 jours 1/2. Aucun accident d'intolérance n'a été constaté.

OBSERVATION N° 29

ME.... Ahmed, âgé de 37 ans. Début de la maladie : 3 jours. Etat général très altéré : prostration, battements des ailes du nez. Congestion légère des pommettes. Herpès labial, langue rôtie. Température : 40°2.

A la radioscopie : image de segmentite axillaire D. râles crépitants extrêmement discrets. Souffle tubaire.

Une formule et numération donne 26.000 G.B. et 88 Poly nucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. par jour avec une dose de charge de 4 grs.

Chute thermique en 24 heures ; la température passe de 40°2 à 37°.

Le nettoyage radiologique se fait au 13ème jour du traitement.

EN RESUME. — Guérison en 24 heures d'une pneumonie sévère par la Terramycine.

Dose totale : 22 grs. Durée du traitement : 4 jours 1/2. Le malade a vomi la dose de charge 1/4 d'heure après la prise. Une diarrhée abondante a fait son apparition au 4ème jour. Elle disparut dès l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 30

ZA.... Ahmed, âgé de 20 ans. Début de la maladie : 5 jours. Etat général très atteint : somnolence, délire, langue rôtie, pommettes congestionnées. Température : 40° 6.

Opacité homogène du lobe inférieur G. Râles crépitants discrets à la base gauche. Gros râles bulleux à la base droite.

Aucun examen de laboratoire n'a été pratiqué.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. de dose de charge et 4 grs. par jour.

La température chute de 40°6 à 37°2 en 36 heures.

Le malade sort sur sa demande au 4ème jour du traitement. Aucun contrôle radiologique n'a donc pu être fait.

EN RESUME. — Guérison rapide à la Terramycine d'une forme sévère de Pneumonie lobaire inférieure G.

Dose totale : 20 grs., durée du traitement : 4 jours. Après le vomissement de la dose de charge, le malade a vomi chaque jour jusqu'à la fin du traitement 1/2 heure à 3/4 d'heure après chaque prise de Terramycine.

OBSERVATION N° 31

RH.... Belkacem, âgé de 30 ans. Début de la maladie : 5 jours. Etat général bien conservé. Pommette G. très congestionnée, langue saburrale. Température : 40°.

Opacité homogène de la base gauche. Râles fins à la base G.

L'examen de crachat révèle la présence d'un staphylocoque dont on teste la sensibilité aux antibiotiques :

Chloromycétine : 6,2 gammas,
Terramycine : moins de 0,4 gammas.
Aureomycine : 0,4 gammas.
Streptomycine : 0,4 gammas.
Néomycine : moins de 0,4 gammas.
Bacitracine : 0,31 gammas.

Une numération globulaire donne 11.000 G.B. et 74 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. de dose de charge puis 4 grs. par jour.

La température chute de 40° à 36°8 en 48 heures.

Le nettoyage radiologique se fait au 11ème jour du traitement.

EN RESUME. — Guérison à la Terramycine d'une pneumo-

nie lobaire inférieure g. à staphylocoque dont le germe était sensible à la Terramycine à moins de 0,4 gammas.

Dose totale : 32 grs. ; durée du traitement : 7 jours, réactions d'intolérance : vomissement de la dose de charge. Diarrhée passagère à la 24ème heure du traitement.

OBSERVATION N° 32

ME.... Mohamed, âgé de 28 ans. Début de la maladie : 6 jours. Etat général très atteint : dyspnée très vive avec battements des ailes du nez, sueurs très abondantes ; bouquet d'herpès labial, langue saburrale. Température : 38°. Rétention d'urine depuis 48 heures.

A la radioscopie : Bloc d'opacité homogène sur les 3/4 de la plage pulmonaire D. Râles crépitants en arrière de la zone de condensation. Souffle tubaire intense.

Un examen de crachat révèle la présence de staphylocoques peu abondants.

Une numération globulaire donne 29.800 G.B. et 89 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 2 grs. de dose de charge puis 4 grs. par jour.

Apyrexie en 2 clochers : 1+1.

Nous n'avons pas eu de contrôle radiologique pour ce malade.

EN RESUME : Guérison d'une pneumonie à staphylocoque par la Terramycine.

Dose totale : 46 grs. ; durée du traitement : 11 jours.

Aucune réaction d'intolérance n'a été observée.

OBSERVATION N° 33

OU.... Zohra, âgée de 50 ans. Début de la maladie : 11 jours. Etat général atteint : Herpès labial, langue saburrale. Température 39°.

Opacité homogène du lobe inférieur droit.

Un examen de crachat montre la présence de quelques diplocoques Gram positif (Pneumocoques).

Une formule et numération donne 16.000 G.B. et 76 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. de dose de charge puis 4 grs par jour.

La température chute en 48 heures après être montée à 39°8.

Le nettoyage radiologique s'est fait 13 jours après le début du traitement.

EN RESUME. — Guérison d'une pneumonie à pneumocoques par la Terramycine.

Dose totale : 36 grs. ; durée du traitement : 8 jours. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 34

MA... Hadj, âgé de 35 ans. Début de la maladie : 10 jours. Etat général très atteint : déshydratation ; prostration ; battements des ailes du nez ; langue rôtie. Température : 39°2.

Opacité homogène du lobe supérieur droit, râles crépitants.

Une numération globulaire donne 18.000 G.B. et 80 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs, par jour sans dose de charge.

La température tombe à la 48ème heure.

Le nettoyage radiologique n'a pas été contrôlé.

EN RESUME. — Guérison à la Terramycine d'une pneumonie lobaire supérieure D. de germe non isolé.

Dose totale : 44 grs. ; durée du traitement : 11 jours.

Aucun accident d'intolérance n'a été observé, à part quelques douleurs épigastriques violentes mais fugaces au 2ème jour du traitement.

OBSERVATION N° 35

BOU.... Lakdar, âgé de 55 ans. Début de la maladie : 5 jours. Etat général altéré, dyspnée vive ; langue saburrale. Température : 39° 6.

Gros signes radiologiques : nombreux foyers disséminés sur l'étendue des deux plages pulmonaires. Râles sous crépitants.

Un examen de crachat révèle la présence de cocci Gram positif (Staphylocoque).

L'épreuve de la sensibilité du germe a donné :

Chlorémycétine : 3,1 gammas.

Terramycine : 1,6 gammas.

Auréomycine : 1,6 gammas.
Néomycine : 0,4 gammas.

Une numération globulaire donne 9.400 G.B. et 86 polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. de dose de charge puis 4 grs. par jour.

L'apyrexie se fait en 2 clochers : 1+1 1/2.

Nous n'avons pas eu de contrôle radiologique après le traitement.

EN RESUME. — Broncho-pneumonie due à un staphylocoque au 5ème jour de son évolution, et guérie en 60 heures par la Terramycine.

Dose totale : 28 grs. du traitement : 6 jours.

Au 3ème jour du traitement le malade présente un état nauséeux avec vomissements abondants. Les symptômes disparurent le jour suivant.

OBSERVATION N° 36

HECK.... Mohamed, âgé de 56 ans. Début de la maladie : 20 jours. Etat général bien conservé. Température : 39°.

Images radiologiques diffuses : nombreux foyers disséminés ; un foyer d'hépatisation plus dense à la base G. Râles bronchiques diffus. Foyers de râles fins à la base G.

Un examen de crachat révèle la présence de très nombreux cocci Gram positif en amas (staphylocoque).

Une épreuve de la sensibilité du germe a donné les résultats suivants :

Chloromycétine : 6,2 gammas.
Terramycine : 6,2 gammas
Auréomycine : 0,4 gammas.
Néomycine : moins de 0,4 gammas.

Une numération globulaire donne 9.600 G.B. et 81 Polynucléaires .

Traitement à la Terramycine : 4 grs. par jour sans dose de charge ;

Apyrexie lente en 4 jours.

EN RESUME. — Broncho-pneumonie due à un staphylocoque peu sensible à la Terramycine, par rapport à l'Auréomycine surtout. Apyrexie très lente.

Dose totale : 20 grs. ; durée du traitement 5 jours. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 37

PAP.... François, âgé de 79 ans. Début de la maladie : 11 jours. Etat général très atteint : asthénie profonde ; prostration ; délire ; langue rôtie, facies congestionné : oligurie. Température 38°8.

Nombreux foyers disséminés aux deux plages pulmonaires, avec gros foyer de condensation homogène à la base droite. Nombreux râles sous-crépitants sur toute la base droite.

Une numération globulaire donne : 17.00 G.B. et 80 Polynucléaires.

Traitement associé : Pénicilline 300.000 U. toutes les trois heures. Terramycine 4 grs. par jour sans dose de charge.

La courbe thermique tarde à descendre ; après plusieurs clochers, la température tombe à 37° pour la première fois 8 jours après le début du traitement.

Au 26ème jour les images radiologiques ne sont que très incomplètement nettoyées.

EN RESUME. — Congestion pulmonaire de forme sévère au 11ème jour d'évolution, chez un vieillard de 79 ans.

Malgré un traitement associé Terramycine-Pénicilline, l'apyrexie ne survient que très lentement.

Guérison complète au bout de 10 jours de traitement.

Dose totale de Terramycine : 40 grs. ; durée du traitement : 10 jours.

Aucune réaction d'intolérance n'a été observée.

OBSERVATIONS DE 38 à 45

PNEUMONIES POST-GRIPPALES

Les huit observations qui suivent concernent huit congestions pulmonaires qui sont apparues chez huit malades ayant tous fait, quelques jours auparavant, un syndrome grippal.

Répétons que nous ne cataloguons pas ces affections sous le titre de pneumopathies virales, n'ayant aucune preuve biologique de cette étiologie.

OBSERVATION N° 38

KAH.... Mouloud, âgé de 21 ans. Début de la maladie : 8 jours, par syndrome grippal. Etat général bien conservé, langue saburrale. Température : 40°.

— Pas d'image radiologique typique.

— Foyers de râles bulleux à la base D. et G.

Un examen de crachat révèle la présence d'une flore microbienne polymorphe où prédomine le staphylocoque.

Une numération globulaire donne 25.000 G.B. et 89 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. de dose de charge puis 4 grs. par jour.

Apyrexie en 24 heures.

EN RESUME. — Congestion pulmonaire avec température à 40° guérie par la Terramycine. Chute thermique en 24 heures. Dose totale de Terramycine : 28 grs. ; durée du traitement : 6 jours.

Aucun accident d'intolérance.

OBSERVATION N° 39

LU.... René, âgé de 42 ans. Début de la maladie : 7 jours par syndrome grippal. Etat général bien conservé ; herpès labial ; langue saburrale ; facies congestionné. Température : 38°.

Nombreux râles de bronchite disséminés aux deux plages pulmonaires.

Une numération globulaire donne 9.200 G.B. et 76 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 2 grs. par jour sans dose de charge.

Apyrexie en 24 heures.

EN RESUME. — Congestion pulmonaire bénigne ayant cédé rapidement à la Terramycine.

Dose totale 8 grs ; durée du traitement : 4 jours. Aucun phénomène d'intolérance.

OBSERVATION N° 40

BOU.... Saïd. Début de la maladie : il y a huit jours par syndrome grippal. Etat général bien conservé. Température : 38°6.

Pas d'image radiologique typique. Présence de nombreux râles de bronchite à la base gauche.

Une numération globulaire donne 11.400 G.B. et 70 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 2 grs. de dose de charge puis 4 grs. par jour.

Apyrexie en 12 heures.

EN RESUME. — Congestion pulmonaire post-grippale légère. Chute thermique rapide.

Dose totale de Terramycine : 14 grs. ; durée du traitement ; 3 jours.

Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 41

ZEG... Tahar, âgé de 19 ans. Début de la maladie : 9 jours par un syndrome grippal, et une laryngite. Etat général bien conservé. Température : 39°.

La radiographie montre quelques petites opacités non segmentaires de la base D. Foyers de râles bulleux limités à la base droite.

Un examen de crachat révèle la présence d'une flore microbienne abondante où prédomine le staphylocoque.

Une numération globulaire donne 18.400 G.B. et 75 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. par jour sans dose de charge.

Apyrexie en 72 heures.

EN RESUME. — Congestion pulmonaire et laryngite à la suite d'un syndrome grippal. Réponse lente à la Terramycine : chute thermique en 3 jours.

Dose totale de Terramycine : 16 grs. ; durée du traitement 4 jours.

OBSERVATION N° 42

BOU.... Sadia, âgé de 33 ans. Début de la maladie : 12 jours. Etat général bien conservé. Température : 38°4.

Pas de signes radiologiques nets. Foyer de râles bulleux à la base gauche.

Une numération globulaire donne 15.000 G.B. et 52 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. de dose de charge puis 4 grs. par jour.

Apyrexie en 4 jours.

EN RESUME. — Réponse lente d'une congestion pulmonaire banale à des doses importantes de Terramycine.

Dose totale : 36 grs.; durée du traitement : 8 jours.

Aucun phénomène d'intolérance n'a été observé à part le vomissement immédiat de la dose de charge.

OBSERVATION N° 43

SAN.... Mathilde, âgé de 70 ans. Début de la maladie : 6 jours. Etat général altéré : dyspnée ; pouls rapide (140) ; battement des ailes du nez ; cyanose des extrémités. Température : 39°4.

Très nombreux râles bulleux à la base droite. A gauche : râles bulleux disséminés sur toute la plage pulmonaire.

Un examen de crachat révèle la présence de nombreux cocci Gram positifs en amas (staphylocoque).

Une formule et numération donne 22.000 G.B. et 90 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. par jour sans dose de charge.

Au 7ème jour, après une amélioration légère de l'état général, l'apyrexie n'est pas complète. La toux est pénible et ramène une expectoration purulente. Par ailleurs on note la présence au 6ème jour d'une stomatite aphteuse. L'état général est très atteint.

On arrête le traitement et on fait 300.000 U. de pénicilline toutes les 3 heures.

Au 8ème jour seulement l'apyrexie sera complète. La malade est alors très améliorée ; la toux a disparu ; l'auscultation révèle l'assèchement presque total des râles précédemment décrits.

EN RESUME. — Echec complet de la Terramycine sur une congestion pulmonaire d'origine probablement grippale, avec état général très atteint.

Succès lent de la Pénicilline qui amène l'apyrexie en 8 jours.

OBSERVATION N° 44

MA.... Thérèse. âgée de 62 ans. Début de la maladie : 3 jours par un syndrome grippal très sévère : courbatures ; toux extrêmement douloureuse ; nausées ; Température à 40°4.

Actuellement la température est à 39°. L'état général est bien conservé.

L'examen révèle la présence d'une angine rouge et de nombreux râles bulleux à la base droite.

Une numération globulaire donne 7.000 G.B. et 77 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 1 suppositoire (2 grs. de produit) toutes les 6 heures. Le traitement a été institué sous cette forme, car la malade a systématiquement vomi ses prises de Terramycine pendant les deux premiers jours.

L'apyrexie s'est faite au 11ème jour du traitement.

EN RESUME. — Mauvaise réponse d'une congestion pulmonaire post-grippale à la Terramycine donnée sous forme de suppositoires.

Par ailleurs, au 4ème jour de ce mode d'administration, la malade a présenté une diarrhée abondante qui, le jour suivant nous a fait arrêter le traitement.

OBSERVATION N° 45

TA.... Pierre, âgé de 62 ans. Début de la maladie : 7 jours par un syndrome grippal caractéristique. L'état général est légèrement atteint. Le malade est éthylique. Température : 38°8.

Il n'y a pas de signes radiologiques typiques. Présence de gros foyers de râles bulleux aux bases D. et G.

Une numération donne : 9.600 G.B. et 61 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. par jour sans dose de charge.

L'apyrexie se fait en 4 jours, d'une façon très progressive.

EN RESUME. — Forme légère de congestion pulmonaire ayant mal répondu à la Terramycine.

Dose totale : 28 grs ; durée du traitement : 7 jours.

Aucune réaction d'intolérance n'a été observée.

OBSERVATIONS DE 45 à 47

PNEUMONIES ATYPIQUES

Parmi tout le lot d'observations que nous avons réunies au cours de l'épidémie de grippe de Janvier 1951, trois seulement méritent d'être retenues, car ce sont les seules où la preuve biologique a pu être faite. L'étiologie virale n'a pu être affirmée de façon certaine pour toutes les autres.

OBSERVATION N° 45

DI.... Ali, âgé de 22 ans. Début de la maladie : 10 jours. Etat général altéré ; pâleur ; dyspnée vive : Herpès labial ; Température : 38° 2. T.A. 9-6.

Opacités diffuses parihilaires bilatérales. Râles sibilants et crépitants aux deux bases, remontant en arrière jusqu'à la partie moyenne.

Une numération globulaire donne 7.500 G.B. et 64 Polynucléaires.

Titre d'agglutinines froides : 1/80.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. par jour.

Chute thermique à la 24ème heure.

L'image radiologique est nettement améliorée 9 jours après le début du traitement.

EN RESUME. — Pneumonie atypique primaire au 7ème jour d'évolution guérie en 24 heures par la Terramycine.

Dose totale : 12 grs. ; durée du traitement : 8 jours. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 46

KOU.... Filali, âgé de 57 ans. Début de la maladie : 4 jours. Etat général bien conservé ; dyspnée très légère. Température : 40°.

Grosse opacité ovalaire du lobe supérieur G. Nombreux foyers de râles bulleux disséminés sur les deux plages pulmonaires. Râles crépitants région axillaire G.

Une numération globulaire donne 9.600 G.B. et 79 Polynucléaires.

Titre d'agglutines froides : 1/320.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. par jour sans dose de charge.

Apyrexie en 2 clochers : 4+4.

L'image radiologique ne commence à s'améliorer que 14 jours après le début du traitement.

EN RESUME. — Pneumonie atypique primaire au 5ème jour d'évolution. Guérison très lente par la Terramycine. L'apyrexie définitive ne s'installe qu'au 8ème jour du traitement.

Dose totale : 48 grs. ; durée du traitement : 12 jours. Aucune réaction d'intolérance n'a été observée.

OBSERVATION N° 47

AL.... Marcelle, âgée de 58 ans. Début de la maladie : 15 jours. Etat général déficient : pâleur intense ; sujet très amaigri ; poids : 52 kgs 300. Température : 39°4.

Grosse opacité homogène dorso-postérieure droite. Petites opacités ovalaires de la base gauche. Très gros foyer de râles crépitants sur toute la partie moyenne de l'hémithorax gauche.

Une numération globulaire donne 8.000 G.B. et 71 Polynucléaires.

Titre d'agglutinines froides : 1/640.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. par jour.

Apyrexie en 36 heures.

L'opacité droite s'éclaircit nettement au 11ème jour du traitement.

EN RESUME. — Pneumonie atypique primaire chez une femme âgée de 57 ans et très amaigrie. Apyrexie en 36 heures à la suite d'un traitement à la Terramycine. Mais il faut noter que la pneumonie était déjà à son 15ème jour d'évolution.

Dose totale : 28 grs. ; durée du traitement : 7 jours.

La malade a vomi sa dose de charge. Les vomissements se sont répétés pendant 2 jours, puis ont disparu d'eux-mêmes sans que le traitement soit arrêté.

OBSERVATIONS DE 48 à 53

INFECTIONS RESPIRATOIRES SUPERIEURES

Les six observations suivantes concernent des infections des voies respiratoires supérieures chez des malades hospitalisés durant l'épidémie de grippe de Janvier 1951.

OBSERVATION N° 48

OL... Barthélémy, âgé de 76 ans. Début de la maladie : 7 jours. Etat général bien conservé. Température : 38°8.

L'auscultation révèle la présence de râles bronchiques sur les deux plages pulmonaires .

Un examen de frottis de gorge révèle la présence de cocci Gram positif (Staphylocoques).

Une numération globulaire donne 13.200 G.B. et 80 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. par jour sans dose de charge.

Apyrexie en 36 heures.

EN RESUME. — Bronchite probablement d'origine grippale ayant cédé en 36 heures à la Terramycine.

Dose totale : 16 grs., durée du traitement : 4 jours. Au 2ème jour du traitement : vomissement abondant et diarrhée ; disparition de ces signes dès l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 49

HAM.... Hamid, âgé de 23 ans. Début de la maladie : 5 jours. Etat général bien conservé. Température : 38°.

Pas de signes radiologiques. Nombreux râles sibilants et ronflants sur les deux plages pulmonaires.

Traitement à la Terramycine : 4 gr. par jour sans dose de charge.

Apyrexie en 24 heures.

EN RESUME. — Trachéo-bronchite de forme banale ; apyrexie en 24 heures.

Dose totale de Terramycine : 16 gr. ; durée du traitement : 4 jours. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 50

ZA.... Ziane, âgée de 19 ans. Début de la maladie : 8 jours. Etat général bien conservé. Température : 39°2.

Nombreux râles sibilants sur toute la plage pulmonaire gauche. Dysphonie importante. Rougeur très vive du larynx.

Un examen de frottis de gorge montre la présence d'une flore microbienne très abondante, polymorphe et constituée de :

— bacilles Gram positif.
— bacilles Gram négatif.
— cocci Gram positif.

Une numération globulaire donne 18.000 G.B. et 75 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. de dose de charge puis 4 grs. par jour.

EN RESUME. — Laryngite aiguë et bronchite d'origine probablement grippale ayant cédé en 2 jours 1/2 à la Terramycine.

Dose totale : 20 grs. ; durée du traitement : 4 jours.

Le malade a signalé au 3ème jour du traitement de nombreuses nausées, sans vomissement, et une douleur épigastrique violente. Tous ces signes ont disparu le lendemain.

OBSERVATION N° 51

CAS... François, âgé de 67 ans. Début de la maladie : 8 jours. Etat général bien conservé. Température : 39°8.

Pas de signes radiologiques typiques. Nombreux roncus et sibilants disséminés sur les deux plages pulmonaires.

Une numération globulaire donne 16.000 G.B. et 77 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 2 grs. de dose de charge puis 4 grs par jour.

Apyrexie en 36 heures.

EN RESUME. — Trachéo-bronchite avec température à 39°8 ayant cédé très rapidement à la Terramycine.

Dose totale : 22 grs. ; durée du traitement : 5 jours.

A part le vomissement de la dose de charge, aucune réaction d'intolérance n'a été constatée.

OBSERVATION N° 52

BEN SI..... Houria, âgée de 23 ans. Début de la maladie impossible à préciser. Etat général très altéré : sujet très amaigri ; torpeur ; pâleur du visage. Température : 38°4.

Pas de signes radiologiques. Râles sibilants et ronflants sur les deux plages pulmonaires.

L'examen d'un frottis de gorge montre la présense de nombreux staphylocoques.

Une numération globulaire donne 10.600 G.B. et 66 Polynucléaires.

Traitement à la Terramycine : 2 grs. de dose de charge puis 2 grs. par jour.

Apyrexie en 24 heures.

EN RESUME. — Trachéo-bronchite d'origine probablement grippale, guérie en 24 heures par la Terramycine.

Dose totale : 16 grs. ; durée du traitement : 7 jours.

Aucune réaction d'intolérance n'a été observée.

OBSERVATION N° 53

TOU.... Yahiaoui, âgé de 20 ans. Début de la maladie : 20 jours. Très bon état général. Température : 38°8.

Aucun signe radiologique. Quelques râles sibilants disséminés aux 2 plages pulmonaires.

Un examen de frottis de gorge révèle la présence de très nombreux staphylocoques.

Une épreuve de la sensibilité du germe donnera :

Chloromycétine : 3,1 gammas.
Terramycine : moins de 0,4.
Auréomycine : moins de 0,4.
Néomycine : moins de 0,4.

Traitement à la Terramycine : 4 grs. par jour sans dose de charge.

Apyrexie en 48 heures.

EN RESUME. — Trachéo-bronchite guérie en 2 jours par la Terramycine. Le germe était sensible à cet antibiotique à moins de 0,4 gammas.

Dose totale : 20 grs., durée du traitement : 5 jours.

Aucune réaction d'intolérance n'a été constatée.

OBSERVATIONS N° 54 à 67

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES

OBSERVATION N° 54

C.... H, âgé de 21 ans. Début d'écoulement il y a 8 jours. Le 20 Avril 1951 l'examen montre la présence de gonocoques.

Le 21 Avril 1951 : Traitement à la Terramycine : 0.50 grs. toutes les six heures. Dose totale : 1 gr 50.

Un examen fait 6 heures après le début du traitement montre la disparition des gonocoques.

EN RESUME. — Urethrite gonococcique guerie rapidement à la Terramycine. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 55

A.... H., âgée de 22 ans. Ecoulement : il y a 3 jours. Le 22 Avril 1951, un examen révèle la présence de gonocoques.

Le 23 Avril, traitement à la Terramycine 0.50 grs. en quatre prises. Dose totale : 2 grs.

Un examen fait 12 heures après le début du traitement montre la disparition des gonocoques.

EN RESUME. — Urethrite gonococcique guerie rapidement à la Terramycine. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 56

M.... A, âgé de 21 ans. Début de l'écoulement : 5 jours. Le 20 Avril 1951, un examen montre la présence de gonocoques.

Le 21 Avril, traitement à la Terramycine 0.50 gr toutes les six heures. Dose totale : 1,50 grs.

Un examen fait à la 6ème heure du traitement montre la disparition des gonocoques.

EN RESUME. — Urethrite gonococcique rapidement guerie à la Terramycine. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 57

S.... A., âgé de 22 ans. Début de l'écoulement il y a 4 jours. Le 23 Avril 1951, un examen révèle la présence de gonocoques.

Le 24 Avril, traitement à la Terramycine : 1 gr. 50 en 3 prises de 0.50 grs.

6 heures après le début du traitement un examen montre la disparition des gonocoques.

EN RESUME. — Uréthrite gonococcique guérie rapidement à la Terramycine. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 58

T.... A. âgé de 21 ans. Début de l'écoulement, il y a 2 jours. Le 23, un examen montre la présence de gonocoques.

Traitement à la Terramycine : 1 gr. 50 en 3 prises de 0,50 grs.

Un examen révèle la disparition des gonocoques 12 heures après le début du traitement.

EN RESUME. — Uréthrite gonococcique rapidement guérie à la Terramycine. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 59

M.... G, âgé de 21 ans. Début de l'écoulement il y a 3 jours. Le 23 Avril un examen révèle la présence de gonocoques.

Le 24 Avril, traitement à la Terramycine : 2 grs. en 4 prises de 0.50 grs.

EN RESUME. — Guérison rapide à la Terramycine d'une Uréthrite gonococcique. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 60

C.... F, âgé de 24 ans. Début de l'écoulement il y a 3 jours. Le 23 Avril 1951, un examen montre la présence de gonocoques.

Le 24 Avril, traitement à la Terramycine : 2 grs. en 4 prises de 0,50 grs.

Un examen fait 12 heures après le début du traitement montre la disparition des gonocoques.

EN RESUME. — Uréthrite gonococcique rapidement guérie à la Terramycine. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 61

S.... K, âgé de 21 ans. Début de l'écoulement il y a 4 jours. Le 23 Avril 1951, l'examen révèle la présence de gonocoques.

Le 24 Avril, traitement à la Terramycine : 1,50 grs. en 3 prise de 0,50 grs.

6 heures après le début du traitement un examen montre la disparition des gonocoques.

EN RESUME. — Uréthrite gonococcique rapidement guérie à la Terramycine. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 62

R.... M, âgé de 21 ans. Début de l'écoulement il y a 3 jours. Le 23 Avril 1951, un examen montre la présence de gonocoques.

Traitement à la Terramycine : 2 grs, en 4 prises de 0.50 grs.

Un examen fait 12 heures après le début du traitement montre la disparition des gonocoques.

EN RESUME. — Uréthrite gonococcique traitée à la Terramycine. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 63

L.... M, âgé de 21 ans. Début de l'écoulement il y a 4 jours. Le 23 Avril, un examen montre la présence de gonocoques.

Le 24 Avril, traitement à la Terramycine : 1,50 grs. en 3 prises de 0,50 grs.

Un examen fait 12 heures après le début du traitement montre la disparition des gonocoques.

Le 9 Mai le malade revient à la consultation. Rechute. Un examen révèle la présence de gonocoques. Le malade est traité et guéri à la Pénicilline.

EN RESUME. — Amélioration immédiate d'une Uréthrite gonococcique par la Terramycine. Rechute 15 jours après.

OBSERVATION N° 64

T.... G, âgé de 21 ans. Début de l'écoulement il y a 4 jours. Le 23 Avril 1951, un examen révèle la présence de gonocoques.

Traité le 21 Avril par la Terramycine : 1 gr. 50 en 3 prises de 0.50 grs.

Amélioration immédiate, mais rechute 3 jours après. Le malade est alors traité et guéri à la Pénicilline.

EN RESUME. — Amélioration immédiate d'une Uréthrite gonococcique par la Terramycine. Rechute 3 jours après.

OBSERVATION N° 65

B.... J, âgé de 21 ans. Début de l'écoulement il y 2 jours. Un examen fait le 21 Avril 1951 révèle la présence de gonocoques.

Traitement à la Terramycine : 1.50 grs. en 3 prises de 0,50 grs.

Amélioration immédiate, mais rechute 4 jours après. Le malade est traité et guéri à la Pénicilline.

EN RESUME. — Echec de la Terramycine sur une Uréthrite gonococcique. Guérison à la Pénicilline.

OBSERVATION N° 66

T.... R, âgé de 22 ans. Début il y a 3 jours. Un examen révèle la présence de staphylocoques.

Le 26 Avril, le malade est traité avec 2 grs. de Terramycine, en 4 prises de 0,50 grs.

Un examen fait le 2 Mai 1951 montre la disparition du staphylocoque.

EN RESUME. — Uréthrite à staphylocoque rapidement guérie à la Terramycine. Aucune réaction d'intolérance.

OBSERVATION N° 67

C.... H., âgé de 23 ans. Début de l'écoulement il y a 4 jours. Un examen montre la présence de gonocoques.

Traitement à la Terramycine : 1 gr. 50 en 3 prises de 0,50 grs.

Disparition des gonocoques 6 heures après le début du traitement.

EN RESUME. — Uréthrite gonococcique rapidement guérie à la Terramycine. Aucune réaction d'intolérance.

Nous ne donnons pas ici les observations des deux pyelonéphrites traitées à l'hôpital d'El-Kettar. Elles ont été relatées en détail dans le chapitre se rapportant aux infections du Tractus urinaire.

TERRAMYCINE

Bibliographie

ARMSTRONG (C.W.J.), LARNER (A.E.). — The Effect of Combination of Antibiotics on Pseudomonas Aeruginosa and on Proteus Vulgaris in Vitro and in Vivo. *J. of. Lab. and Clin. Med.*, 1950, 37, 584.

BAKER (H.S.), PULASKY (E.J.). — Effects of Terramycin on Fecal Flora. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53 324.

BALL (T.L.), DOUGLAS (R.G.). — Terramycin in Urinary Tract Infections. *Presented at San-Francisco Obstetrical and Gynecological Society.* May, 1950.

BAUER (R.E.), PARKER (R.T.), HALL (H.E.), BENSON (J.F.), JOSLIN (B.S.), HIGHTOWER (J.A.), SNYDER (M.J.), VENABLE (S.J.), WOODWARD (T.E.). — Clinical and Experimental Observations with Terramycin in certain Rickettsial and Bacterial Infections. *Ann. New-York Ac. Sci.*, 1950, 53, 395.

BENHAMOU (ED.). — Les Nouveaux Antibiotiques et les Progrès réalisés dans l'Antibiothérapie. *Acqui. Med. Rec.*, Avril, 1951.

BENHAMOU (ED.), SORREL (A.), SICARD (Y.R.). — Les Applications de la Terramycine. *Paris Medical*, Juin, 1951.

BICKEL (G.), PLATTNER (H.). — Quelques applications cliniques de la Terramycine. *Schweiz. Med. Wochschr.*, 1951, 81, 1.

BILLIOTET et EZZANO. — A propos de 1 cas d'Endocardite à Enterocoques guéri à la Terramycine. Communication à la *Soc. Med. Hop. de Paris.*

BLANC (F.), SIGUIER (F.). — L'amibiase : Etude Clinique et Thérapeutique. *Expans. Sci. Franç.*, Edit.

BLISS (E.), WARTH (P.T.), CHANDLER (C.A.), LONG (P. H.). — Studies of Terramycin in vivo in vitro. *Bull. of J. Hopkins Hosp.*, 1950, 87, 171.

BLISS (E.), WARTH (P.T.), CHANDLER (C.A.). — The Susceptibility of Gram-Poositive Cocci and Gram-Negative Bacilli and Clostridia to Terramycin. *Ann. New-York Acad. sci.*, 1950, 53, 277-82.

BOOHER (C.E.), FARRELL (J.B.), WEST (E.J.). — Pertussis and Newer Antibiotics. *J. of Pediatrics*, 1951, 38, 411.

BRYSON (V.), DEMEREC (M.). — Patterns of Resistance to to Antimicrobial Agents. *Ann. New-York, Acad. Sci.*, 1950, 53, 283-89.

DOWLING (H.P.), LEPPER (M.H.), CALDWELL (E.R.), SPIES (H.W.). — Terramycin in the Treatment of Pneumococcic and other Bactérial Infections. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 433-436.

FINLAND (M.), GOCKE (T.M.), JACKSON (G.G.), WOMACK (C.R.), KASS (E.H.). — Clinical Studies on Terramycin. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 290-96.

FINLAND (M.), GOCKE (T.M.), JACKSON (G.G.), WOMACK (C.R.), KASS (E.H.), WILCOX (C.). — Clinical and in Vitro Studies on Terramycin. In Press.

FINLAND (Maxwell). — The Present Status of Antibiotics in Bacterial Infections. *Bull. of New-York Acad. of Medec.*, 1951, 27, 199.

FINLAY (A.C.), HOBBY (G.L.), P'AN (S.Y.), REGNA (P. P.), ROUTIEN (J.B.), SEELEY (D.B.), SHULL (G. M.), SOBBIN (B.A.), SOLOMONS (I.A.), VINSON (J.W.), KANE (J.H.). — Terramycin a new Antibiotic. *Science*, 1950, III, 85.

GOCKE (T.M.), JACKSON (G.G.), WILCOX (C.), FINLAND (M.). — In Vitro Studies on Terramycin. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 297-302.

HAMMOND (C.W.), MILLER (C.P.). — The Effect of Terramycin on Post-Irradiation Infection in Mice. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 303-8.

HENDRICKS (F.D.), GREAVES (A.B.), OLANSKY (S.), LANDMAN (G.S.), Mac DONALD (G.R.), TAGGERT (S.R.), WELCH (H.). — Terramycin in the Treatment of Venereal diseases.

HERREL (W.E.), HEILMAN (F.R.), WEELMAN (W.E.). — Some Bacteriologic, Pharmacologic and Clinical Observations on Terramycin. *Ann. New-York Acad. Sci.* 1950, 53, 448-58.

HERREL (W.E.), HEILMAN (F.R.), WELLMAN (W.E.), BARTHOLOMEW (L.C.). Terramycin : Some Pharmacologic and Clinical Observations. *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic.*, 1950, 25, 183-196.

HOBBY (G.L.), LENERT (T.F.), PIKULA (D), KISELUK (M.), HUDDERS (E.), — The Antimicrobial Action of Terramycin. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1951, 53, 266-76.

HOBBY (G.L.), LENERT (T.). — The Action of Terramycin alone and in combination with Other Antimicrobial Agents. In Press.

HUBBARD (W.N.), TILLET (W.S.). — Terramycin in the Treatment of Pneumonoccal Pneumonia. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 429.

JACKSON (G.J.), CHANG SHIH-MAN, BARNES (M.W). — Terramycin in Pertussis : Clinical and Laboratory Studies. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 422-26.

JAWETZ (E.), GUNNISON (J.B.), COLEMAN (V.R.). — The combined action of Penicillin with Streptomycin or Chloromycetin on Enterococci in vitro. *Sci.*, 1950, III, 254.

KANE (J.H.), FINLAY (A.C.), SOBIN (B.A.). — Antimicrobial Agents from Natural sources. Ann. *New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 226-28.

KASS (E.H.), BARNES (M.W.), FINLAND (M.). — Terramycin in Influenza Viral Infections. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 412-21.

KEEFER (C.S.). — Terramycin, à new Antibiotic. In Press.

KERSEY (R.C.). — A Turbidimetric Assay for Terramycin. *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, 1950, XXXIX, 252.

KING (E.Q.), LEWIS (C.N.), WELCH (H.), CLARK (E.A.), JONHSON (J.R.), LYONS (J.B.), SCOTT (A.B.), CORNELY (P.B.). — Clinical Observations on the Use of Terramycin Hydrochloride. *J.A.M.A.*, 1950, 143, I.

KNEELAND (Y.), MELCHER (G.W.). — Terramycin in the Treatment of Primary Atypical Pneumonia. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 437-39.

KNIGHT (V.). — Chemotherapie of Brucellosis. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 332-44.

KNIGHT (V.), SANCHEZ (F.R.), SANCHEZ (A.R.). — Terramycin in the Treatment of Human Brucellosis. *To be published.*

LYONS (C.). — Discussion. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 360, 361.

MELCHER (G.W.), GIBSON (C.D.), ROSE (H.M.), KNEELAND (Y.). — Terramycin in Pneumonia. *J.A.M.A.*, 1950, 143, 1303.

MEYER (K.), — Personal Communication to *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950.

MOST (H.), VAN ASENDELFT (F.). — Laboratory and Clinical Observations on the Effect of Terramycin in the Treatment of Amebiasis. *Ann. NewYork Acad. Sci.*, 1950, 53, 427-38.

P'AN (S.Y.), SCAFUDO (L.), CULLEN (M.). — Pharmacologie of Terramycin in Experimental Animals. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 238-44.

P'AN (S.Y.), REILLY (J.C.), HALLEY (T.V.), RICHARD (G. H.), PEKICH (A.), POLLETO (H.A.). — The Pharmacologie of Terramycin. *J. Pharm. and. Exptl. Ther.* 1950.

PULASKY (E.J.). — The Place of Antibiotics in the Field of Surgery. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 347-49.

QUILLIGAN (J.J.), FRANCIS (T.), ROWE (R.J.), TRAGGIS (D.G.), ADCOCK (J.D.), KURTZ (H.). — The Action of Terramycin on the Growth of Strains of Influenza, Herpes Simplex and Rabies Viruses in Chick Embryos and Mice. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 407-11.

REGNA (P.P.), SOLOMONS (I.A.), — The Chemical and Physical Properties of Terramycin. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 229-37.

REILLY (W.A.), EARLE (A.M.). — Treatment of Typhoïd Fever with Terramycin. *J. of Pediatrics*, 1951, 38, 428.

ROSE (H.M.). — The Experimental and Clinical Evaluation of Terramycin against « Rickettsia Akari ». *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 385-94.

SCHOENBACH (E.B.), BRYER (M.S.), LONG (P.H.). — The Pharmacologie of Terramycin in Animal and Man with References to its Clinical Trial. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53. 245-52.

SCHOCH (A.H.), ALEXANDER (L.G.). — Terramycin in the Control of Venereal Diseases. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 459.

SIGUIER (F.), CHOUBRAC, PIETTE, HERMAN. — Etude Critique de quelques Medications nouvelles de l'Amibiase. *Soc. Nat. Franc. Gastro-Enterologie*, 8 Janvier 1951.

SORREL (A.). — Intéret des Méthodes Pastoriennes dans le traitement et la prophylaxie des Fièvres Typhoïdes traitées par la Chloromycétine. *Thèse d'Alger. (El-Kettar)*, 1951.

SMADEL (J.E.). — Present Status of Antibiotic Therapy in Viral and Rickettsial Disease. *Bull. of New-York. Ac. Medecine*, 1951, 27, 221.

SMADEL (J.E.), JACKSON (E.B.), LEY (H.L.). — Terramycin as a Rickettsiostatic agent in Patients with Scrub Typhus. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 375-84.

SNYDER (J.C.), FAGAN (R.), WELLS (E.B.), WICK (H C.), MILLER (J.C.). — Experimental Studies on the Antirickettsial Properties of Terramycin. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 362-74.

SPINK (W.). — Personal Communication to *Ann. New-York Acad. Sci*, 1950.

STEENKEN (W.), OLANSKY (F). — The Tuberculostatic Action of Terramycin in Vitro and in the Experimental Animal. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 409-18.

TIMPANELLI (A.), HUEBNER (R.D.), Mc DERMOTT (W). — Terramycin in the Treatment of Pneumococcal and Mixed Bacterial Pneumonias. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 440-47.

WELCH (H.). — Absorption, Excretion, and Distribution of Terramycin. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 235-65.

WELCH (H.), HENDRICKS (F.D.), PRICE (C.W.), RANDALL (W.A.). — Comparative Studies on Terramycin and Aureomycine ; Antibacterial Spectrum ; Serum Concentrations and Urinary Excretions. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 1950, 39, 185.

WOODING (C.H.), SCOTT (R.B.). — Terramycin in Treatment of Pneumonias of Childhood. *J. of Pediatrics*, 1951, 38, 423.

WOODWARD (T.). — Discussions. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950, 53, 345-6.

YEAGER (G.H.), MANSBERGER (A.R.), THOMAS (C.D.), BARNES (T.G.). — Terramycin Peritonitis : Experimental and Clinical. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1950 53, 419-23.

Vu :

Le Président de thèse

Monsieur le Professeur BENHAMOU

Le Doyen

Monsieur le Professeur SARROUY

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 4 Juillet 1951

Le Recteur de l'Université

GAU.

ALGER
Imprimerie F. MICHAUD
3, Rue Clauzel, 3